

GIULIANA GELBCKE KASECKER

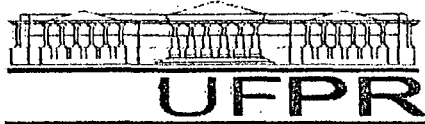
TRATAMENTO CIRÚRGICO FILTRANTE DO GLAUCOMA ASSOCIADO AO USO TÓPICO DE ÁCIDO SALICÍLICO NO CÃO

Dissertação apresentada como requisito parcial à obtenção do grau de Mestre. Curso de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias, Setor de Ciências Agrárias, Universidade Federal do Paraná.

Orientador: Prof. Antônio Felipe Paulino de Figueiredo Wouk


CURITIBA


2004

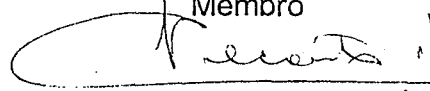


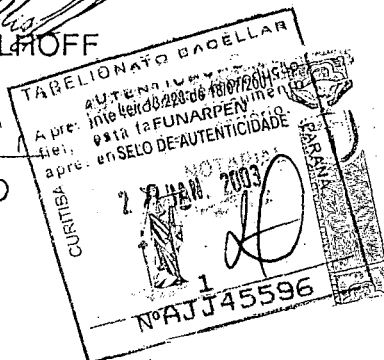
Ata da Defesa de Dissertação da Candidata ao Título de Mestre em Ciências Veterinárias, GIULIANA GELBCKE KASECKER área Patologia Veterinária do CPGCV realizada em 19/04/2002.

Às nove horas do dia dezenove de abril do ano dois mil e dois, no Anfiteatro do Hospital Veterinário, reuniu-se a Comissão Examinadora constituída pelos seguintes membros Prof. Dr. ANTONIO FELIPE PAULINO DE FIGUEIREDO WOUK, Prof. Dr. RUDIGER DANIEL OLLHOFF e o Prof. Dr. IVAN DECONTO com a finalidade de arguir a mestrande **GIULIANA GELBCKE KASECKER** candidata ao Título de Mestre em Ciências Veterinárias, área Patologia Veterinária, que ofereceu para análise da Comissão a Dissertação intitulada **"Tratamento Cirúrgico Filtrante do Glaucoma Associado ao Uso Tópico de Ácido Salicílico em Cão"**. Abertos os trabalhos a candidata, cumprindo determinação regimental, fez uma breve exposição oral a respeito de sua Dissertação. Terminada a exposição, teve início a arguição da candidata a na seguinte ordem. 1. Professor Doutor RUDIGER DANIEL OLLHOFF 2. Professor Doutor IVAN DECONTO 3. Finalizando o Presidente Professor Doutor ANTONIO FELIPE PAULINO DE FIGUEIREDO WOUK Concluída a arguição, a Comissão Examinadora reuniu-se para atribuir os conceitos a Candidata. Reabertos os trabalhos, a Comissão Examinadora passou a ler os conceitos conferidos e que foram os seguintes: Professor Doutor ANTONIO FELIPE PAULINO DE FIGUEIREDO WOUK conceito A; Prof. Dr. RUDIGER DANIEL OLLHOFF conceito A; e o Dr. IVAN DECONTO conceito A. **Resultado Final** Considerando, o Regimento do Curso a Candidato foi aprovada com o conceito A. Em seguida, o Sr. Presidente parabenizou a candidata pelo Título de Mestre em Ciências Veterinárias, Área Patologia Veterinária, encerrando os trabalhos da Defesa de Dissertação dos quais, eu, Francisco Gerber, Secretário do Curso de Pós-Graduação em Ciências Veterinárias, lavrei a presente Ata que vai por mim assinada Francisco Gerber e por todos os Membros da Comissão Examinadora. Curitiba, 19 Abril de 2002.


Prof. Dr. ANTONIO FELIPE PAULINO DE FIGUEIREDO WOUK
Presidente/Orientador


Prof. Dr. RUDIGER DANIEL OLLHOFF
Membro


Prof. Dr. IVAN DECONTO
Membro





PARECER

A Comissão Examinadora da Defesa de Dissertação da Candidata ao Título de Mestre em Ciências Veterinárias, Área Patologia Veterinária **GIULIANA GELBCKE KASECKER** após a realização desse evento, exarou o seguinte Parecer:

- 1) A Tese, intitulada **“Tratamento Cirúrgico Filtrante do Glaucoma Associado ao Uso Tópico de Ácido Salicílico em Cão”** foi considerada, por todos os Examinadores, como um louvável trabalho, encerrando resultados que representam importante progresso na área de sua pertinência.
- 2) A Candidata se houve muito bem durante a Defesa de Dissertação, respondendo a todas as questões que foram colocadas.

Assim, a Comissão Examinadora, ante os méritos demonstrados pela Candidata, atribuiu o conceito **“A”** concluindo que faz jus ao Título de Mestre em Ciências Veterinárias, Área Patologia Veterinária.

Curitiba, 19 de Abril de 2002.

Prof. Dr. ANTONIO FELIPE PAULINO DE FIGUEIREDO WOUK
Presidente/Orientador

Prof. Dr. RUDIGER DANIEL OLLHOFF
Membro

Prof. Dr. IVAN DECONTO
Membro

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador Prof. Felipe Wouk que sempre acreditou neste trabalho e esteve próximo para ajudar a remover as “pedras” do caminho;

Ao Dr. Metry Bacila pelo apoio aos nossos projetos e por todo seu empenho e dedicação à Pós-Graduação da UFPR;

À Prof^a Cynthia Bordin, ao Fábio Queiroz e a todas as pessoas envolvidas no projeto do colírio pela grande ajuda e por mostrar que a ciência só tem a ganhar quando profissionais de áreas diversas se unem em função de um mesmo objetivo;

Ao Prof. Geraldo Alberton pelos conselhos e críticas sempre construtivas durante a elaboração deste trabalho;

Aos meus colegas de trabalho que sempre ajudaram tanto com esforço quanto com compreensão ao longo de todo este projeto, em especial aos médicos veterinários do serviço de Clínica Médica de Pequenos Animais do Hospital Veterinário da UFPR;

Ao Diretor do Hospital Veterinário Prof. Marcos Vinícius Ferrari que ajudou a viabilizar este trabalho e aos funcionários e estagiários que também prestaram grande auxílio, em especial aos acadêmicos Nivo e Meryann;

Ao colega Lineu Roberto da Silva pela paciência em me ajudar com “os números”;

À minha família pelo carinho e por sempre tornar os obstáculos mais fáceis de serem superados.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO E OBJETIVOS.....	1
2. REVISÃO DA LITERATURA.....	3
2.1. Estruturas oculares e mecanismos envolvidos na patofisiologia do glaucoma.....	3
2.1.1. Íris e corpo ciliar.....	3
2.1.2. Síntese e drenagem do humor aquoso.....	5
2.2. Epidemiologia.....	10
2.3. Tipos de glaucoma.....	10
2.4. Diagnóstico do glaucoma.....	13
2.5. Tratamento para o glaucoma.....	18
2.5.1. Tratamento médico.....	18
2.5.2. Tratamento cirúrgico.....	20
2.5.3. Complicações do tratamento e o uso de agentes antifibróticos.....	26
3. MATERIAL E MÉTODO.....	30
3.1. Formulação do colírio de ácido salicílico a 0,3%.....	30
3.2. Teste de toxicidade.....	30
3.3. Indução de glaucoma experimental.....	31
3.4. Cirurgias filtrantes e tratamento antifibrótico.....	35
4. RESULTADOS.....	39
4.1. Descrição dos parâmetros avaliados.....	39
4.2. Análise estatística.....	41
5. DISCUSSÃO.....	44
6. CONCLUSÕES.....	48
7. REFERÊNCIAS.....	49

LISTA DE TABELAS

Tabela 1.	Grau de filtração observado nos cães submetidos a intervenção cirúrgica filtrante e tratados com solução de cloreto de sódio 0,9% no período pós-operatório.....	40
Tabela 2.	Grau de filtração observado nos cães submetidos a intervenção cirúrgica filtrante e tratados com colírio de ácido salicílico 0,3% no período pós-operatório.....	40
Tabela 3.	Grau de filtração observado nos cães submetidos a intervenção cirúrgica filtrante e tratados com solução de cloreto de sódio 0,9% no período pós-operatório – número de dias.....	41
Tabela 4.	Grau de filtração observado nos cães submetidos a intervenção cirúrgica filtrante e tratados com colírio de ácido salicílico 0,3% no período pós-operatório – número de dias.....	41
Tabela 5.	Estatística descritiva do grau de filtração, em relação ao número de dias e ao percentual, nos grupos em estudo.....	42

LISTA DE FIGURAS

Figura 1.	Estrutura química do ácido salicílico e do ácido acetilsalicílico.....	27
Figura 2.	Aspecto geral dos materiais empregados na confecção do modelo experimental de glaucoma: (a) seringa descartável; (b) solução supersaturada de grafite; (c) pomada anestésica de lidocaína e prilocaína; (d) agulha hipodérmica 24G; (e) cloridrato de xilazina; (f) colírio anestésico de cloridrato de proximetacaína.....	32
Figura 3.	Cão, olho direito, aspecto após injeção intracameral de solução supersaturada de grafite. Notar o importante depósito no aspecto ventral da câmara anterior (posição entre 5h e 9h), bem como o “trajeto” da solução sobre a face anterior do bordo dorsal da íris (posição de 12h).....	32
Figura 4.	Aspecto da tonometria por aplanção.....	33
Figura 5.	Cão, olho direito, aspecto após 48 horas da injeção intracameral de solução supersaturada de grafite. Notar o importante edema de toda a córnea e bftalmia.....	34
Figura 6.	Fotomicrografia de corte histológico do ângulo irido-corneano, sob aumento de 150X, corado por tricrômico de Masson. Notar a impregnação da fenda ciliar pelas partículas de grafite.....	34
Figura 7.	Representação da técnica cirúrgica utilizada no experimento. (A) Trefinação escleral, em posição de 12h, após confecção do retalho conjuntival de base límbica. Notar no detalhe a profundidade do trépano até o limite do corpo ciliar; (B) Iridectomia periférica após ressecção do retalho escleral.....	35
Figura 8.	Trefinação escleral em posição de 12h, sobre esclera “nua”. Notar a angulação do trépano em 45° em relação à superfície escleral.....	37
Figura 9.	Após remoção do retalho escleral, no centro do defeito percebe-se o tecido iriano protruído.....	37
Figura 10.	Número médio de dias em relação ao grau de filtração nos grupos em estudo	43
Figura 11.	Número médio de dias em relação ao grau de filtração nos grupos em	

estudo.....	43
-------------	----

RESUMO

“ TRATAMENTO CIRÚRGICO FILTRANTE DO GLAUCOMA ASSOCIADO AO USO TÓPICO DE ÁCIDO SALICÍLICO EM CÃO”

O glaucoma tem sido, dentre as doenças que afetam a visão, uma das mais diagnosticadas e pesquisadas nos últimos anos em seres humanos e no cão. O tratamento médico para o glaucoma tem apresentado evoluções, porém grande parte dos casos acaba necessitando de intervenção cirúrgica. Os procedimentos cirúrgicos filtrantes estão entre os mais realizados para o tratamento desta afecção e apresentam como determinante do sucesso no período pós-operatório a modulação cicatricial, uma vez que o orifício de drenagem do humor aquoso construído pode facilmente ser obliterado por uma cicatriz fibrótica, invalidando o procedimento. Muitas drogas foram e continuam sendo testadas no controle da cicatrização, porém ainda não se apresentou um fármaco com alto potencial antifibrótico e baixo risco tóxico. Estudos anteriores com o ácido acetilsalicílico demonstraram que esta droga se enquadra neste perfil. O objetivo principal deste estudo consiste na obtenção de uma formulação tópica de ácido salicílico, precursor do ácido acetilsalicílico, que apresente alto índice de segurança e resultados satisfatórios na modulação da cicatrização no período pós-operatório de cirurgias filtrantes realizadas em indivíduos que sofram de glaucoma. Para a realização do experimento, o colírio de ácido salicílico foi formulado à concentração de 0,3%, atendendo às especificações farmacológicas e foi submetido a um teste de tolerância ocular, no qual se comprovou seu baixo risco tóxico. Após a indução de glaucoma experimental em 14 cães, estes foram submetidos à trefinação escleral associada à iridectomia periférica e divididos em grupos controle (seis cães) e tratado (oito cães). Instilou-se o colírio de ácido salicílico nos cães tratados e solução de cloreto de sódio 0,9% nos cães controle. Os grupos foram acompanhados durante 62 dias e avaliados quanto à patência do orifício de filtração construído durante o procedimento cirúrgico. Os resultados demonstraram diferença significativa entre os dois grupos, sendo que o grupo tratado com o colírio de ácido salicílico manteve o orifício de filtração patente por mais tempo que o grupo controle, demonstrando a eficácia deste produto como modulador da cicatrização e agente antifibrótico.

Palavras-chave: glaucoma, cirurgia filtrante, ácido acetilsalicílico, ácido salicílico.

ABSTRACT

“FILTRATING SURGICAL TREATMENT OF GLAUCOMA ASSOCIATED WITH TOPICAL SALICYLIC ACID IN DOGS”

Glaucoma is a pathologic condition characterized by increased intraocular pressure. Among the ocular diseases, it is one of the most often diagnosed in human and dogs in the past few years. Medical treatment has evolved much, but a great part of the cases require surgical intervention. Filtration surgery is one of the most common procedures used to treat this disturbance. The success of the intervention depends greatly on scar formation control, hence the aqueous humor drainage orifice that is created during the surgery can be easily obliterated by a fibrous scar, invalidating the procedure. Many drugs have been tested in scar formation control. However, a medicine with high antifibrotic potential and low toxicity has not yet been presented. Former studies with acetylsalicylic acid demonstrated that it fits the profile. The main object of this study is the elaboration of a topic formulation of salicylic acid, precursory of acetylsalicylic acid, intended to present high safety index and satisfactory results in scar formation control during the post-operative period of filtration surgery for glaucomatous individuals. The experiment was performed using salicylic acid eye drops at 0,3% concentration, meeting ophthalmic pharmacological specifications and submitted to ocular tolerance tests that showed low toxic hazard. After the induction of experimental glaucoma in 14 dogs, these were submitted to scleral trephination associated with peripheral iridectomy and split into a control group (six dogs) and another group of eight dogs treated with the eye drops. The control group received sodium chloride 0,9% solution eye drops. The groups were observed for 62 days and evaluated concerning the persistency of the orifice that was created during surgery. Results showed significant difference between the two, as the group treated with salicylic acid presented a patent filtration orifice for longer than the control, demonstrating the efficacy of this product as a scar formation control and antifibrotic agent.

Key words: glaucoma, filtration surgery, acetylsalicylic acid, salicylic acid.

1) INTRODUÇÃO E OBJETIVOS

O glaucoma é uma condição patológica que afeta várias estruturas oculares e provoca lesões que estão quase sempre associadas ao aumento da pressão intra-ocular (PIO). Constitui emergência, tanto na medicina humana quanto na veterinária, devido ao alto potencial para provocar cegueira temporária ou permanente. O objetivo maior da terapia antiglaucomatosa é a redução da PIO com a finalidade de evitar a lesão ao nervo óptico (GIONFRIDDO, 1995).

Dentre as doenças que afetam a visão, o glaucoma tem sido uma das mais diagnosticadas nos últimos anos. O tratamento médico para esta doença tem apresentado evoluções, mas muitos casos necessitam de tratamento cirúrgico no qual ainda se busca a melhor estratégia. Dentre os procedimentos mais realizados estão cirurgias que objetivam aumentar a drenagem do humor aquoso, ou seja, as cirurgias filtrantes. Estas apresentam um alto índice de recorrência do glaucoma, uma vez que o espaço de drenagem construído, em muitos casos é obliterado por uma cicatriz em pouco tempo. Médicos e veterinários anseiam por técnicas cirúrgicas que sejam efetivas por longo prazo e conservem a visão do paciente (GIONFRIDDO, 1995).

A chave para o sucesso do tratamento cirúrgico é a modulação do processo cicatricial. A cicatrização de feridas é um fenômeno natural e essencial para a sobrevivência de todos os organismos, porém a inflamação aguda acompanhada de fibrose e neovascularização são sérias complicações do tratamento cirúrgico do glaucoma (KHAW, 1996).

Várias drogas estão em teste e são utilizadas para controlar a cicatrização nas cirurgias filtrantes. Entre elas estão a Mitomicina e o 5-Fluorouracil, contudo estes fármacos apresentam alguns efeitos colaterais como falta de vascularização no sítio operatório e efeito tóxico sobre o corpo ciliar. Estas alterações podem comprometer algumas estruturas oculares, assim como a visão do paciente (SKUTA, 1996). Portanto, existe a necessidade de se encontrar um medicamento com boa ação queratolítica e antiinflamatória e pouco risco tóxico, para ser utilizado na modulação da cicatrização nas cirurgias filtrantes.

O ácido salicílico, assim como seu precursor o ácido acetilsalicílico, é um conhecido agente antiprostaglandinas, que atua também na inibição da agregação plaquetária e apresenta grande potencial queratolítico. Estudos anteriores com o uso intraoperatório de Mitomicina C e ácido acetilsalicílico (WOUK et al, 1999) demonstraram bons resultados deste último como modulador cicatricial e baixo risco tóxico.

O presente trabalho tem como objetivos:

a) O prosseguimento de um estudo experimental de glaucoma em cães, visando à obtenção de uma formulação oftálmica segura, de uso tópico sob a forma de colírio, à base de ácido salicílico, para ser testada em associação a diferentes técnicas de cirurgia filtrante no tratamento do glaucoma do cão.

b) Confirmar a importância do modelo experimental de glaucoma em cão produzido por WOUK et al (1999), visto que os modelos animais de cirurgia filtrante do glaucoma nos permitem testar os tratamentos atuais para cicatrização hipertrófica e entender a biologia básica do processo cicatricial após a cirurgia, especialmente as complexas interações que ocorrem em uma ferida "in vivo", o que não pode ser reproduzido em cultura celular.

2) REVISÃO DA LITERATURA

As diferentes formas de glaucoma constituem um grupo de doenças oculares que manifestam níveis aumentados de pressão intra-ocular prejudiciais à visão e à integridade das estruturas oculares (GELATT, 1991). Esta condição patológica deve ser considerada emergencial em animais e humanos, uma vez que pode cegar em horas ou dias. O diagnóstico precoce e o procedimento terapêutico adequado são de grande importância para se evitar a perda da capacidade visual (HELPER, 1989).

Tradicionalmente a neuropatia óptica glaucomatosa tem sido considerada como resultado primário de uma elevação da pressão intra-ocular a um nível incompatível com a função ocular normal. Entretanto, por várias razões, muitos olhos mantêm sua função perfeitamente normal com a pressão intra-ocular moderadamente elevada enquanto outros desenvolvem lesões glaucomatosas na presença de níveis de pressão baixos a normais. A pressão intra-ocular elevada resulta de uma resistência aumentada ao fluxo do humor aquoso sendo resultado de diferentes mecanismos (SPENCER, 1996).

2.1) Estruturas oculares e mecanismos envolvidos na patofisiologia do glaucoma

Certas estruturas do globo ocular são de fundamental importância para o entendimento dos mecanismos fisiológicos, da patogenia e do sucesso do tratamento do glaucoma. Estas estruturas se encontram no segmento anterior do bulbo do olho e são: íris, corpo ciliar, câmara anterior, câmara posterior, ângulo de filtração e plexo de drenagem (HELPER, 1989).

2.1.1) Íris e corpo ciliar

A íris e o corpo ciliar consistem de estroma de tecido conjuntivo, com origem na crista neural, revestido posteriormente por epitélio de dupla camada, de origem neuroectodérmica. O epitélio da íris é intensamente pigmentado com melanina em ambas camadas; a parte basilar da camada anterior está constituída por

musculatura lisa, que forma o músculo dilatador da íris. Esta camada tem continuidade posteriormente sobre o corpo ciliar, como folheto densamente pigmentado de células cubóides contínuas com o epitélio pigmentado retiniano. O epitélio pigmentado posterior da íris reveste a pupila como o “franzido ciliar”, tendo continuidade como camada epitelial não pigmentada sobre a superfície do corpo ciliar e com a retina neural. O epitélio em dupla camada da íris posterior é pigmentado, mesmo em indivíduos de olhos azuis; apenas nos albinos verdadeiros este epitélio não possui grânulos de melanina. A melanina estromal dá à íris sua coloração característica. A íris está macroscopicamente dividida pela *colarette* (ou linha de junção) numa zona ciliar periférica e numa zona pupilar central mais delgada. A zona pupilar contém o músculo esfíncter, formado por um anel de musculatura lisa que circunda a pupila no interior do estroma posterior. O esfíncter pupilar é um músculo liso colinérgico, que se contrai, produzindo miose. (COOK e PEIFFER JR., 1998).

A íris e o corpo ciliar são irrigados pela vascularização proveniente das artérias ciliares posteriores longas, que, por sua vez, se originam da artéria oftálmica próxima ao pólo posterior, seguindo via trans-escleral e intracoroidal até o segmento anterior. As artérias ciliares anteriores, que são continuação dos ramos musculares da artéria oftálmica, penetram no globo ao nível das inserções dos músculos extra-oculares. Estas artérias contribuem menos significativamente para a perfusão uveal anterior em cães (comparativamente ao que ocorre em primatas). Cada artéria ciliar posterior longa termina como ramos, medial e lateral, que penetram na íris nas posições de nove e três horas. Estes ramos, por sua vez, ramificam-se dorsal e ventralmente ao longo da metade periférica da zona ciliar, formando o grande círculo arterial, que não se completa nas posições de doze e seis horas. Vasos radiais emanam deste círculo, avançando na direção da pupila, bem como retroagindo até o corpo ciliar, onde fazem anastomoses com as artérias ciliares posteriores curtas (COOK e PEIFFER JR., 1998).

GELATT (1991) cita que o corpo ciliar é dividido em uma porção anterior *pars plicata* e uma posterior *pars plana*. A *pars plicata* é composta por um anel de 70 a 100 processos ciliares, onde encontram-se inseridas as zônulas lenticulares, que ligam a lente à musculatura do corpo ciliar, sendo responsáveis então pelo processo

de acomodação. O corpo ciliar é dividido histologicamente em processos ciliares, musculatura do corpo ciliar e ângulo iridocorneal. Cada processo ciliar consiste de uma parte central composta por estroma e vasos sangüíneos que são cobertos por uma dupla camada de epitélio. O epitélio mais interno é o não pigmentado, que se une posteriormente à retina e anteriormente ao epitélio pigmentado posterior da íris. Na área apical encontramos junções do tipo gap, zônula de adesão e zônula oclusiva que representam anatomicamente a barreira sangue-aquoso. O epitélio pigmentado ciliar é a continuação do epitélio pigmentado da retina. Uma fina camada de tecido conjuntivo frouxo junto com os vasos e nervos se encontra sob o epitélio ciliar separando o epitélio do corpo ciliar da musculatura. Anteriormente este tecido é espesso, consistindo de numerosas arteríolas, vênulas e capilares formando um plexo, que passa por dentro de cada dobra e processo da *pars plicata*. A musculatura do corpo ciliar é formada por uma fibra muscular uniforme que na maioria dos mamíferos não-primatas, é pouco desenvolvida. O músculo ciliar tem inervação parassimpática, conferida pelo nervo oculomotor e simpática.

2.1.2) Síntese e drenagem do humor aquoso

O humor aquoso é o fluido transparente que preenche o segmento ocular anterior. Apresentando um índice de refração de 1,335, sua densidade é relativamente maior que a da água. Como o humor aquoso é formado pelo corpo ciliar, ele penetra na câmara posterior e flui através da pupila até a câmara anterior, onde deixa o olho através das vias trabecular e úveo-escleral. Este fluxo constante de humor aquoso supre a córnea avascular e a lente com nutrientes e remove seus produtos de degradação. A taxa de formação de humor aquoso é igual à sua drenagem e assim a pressão intra-ocular é mantida a um nível relativamente constante e as superfícies refrativas dos olhos são mantidas em sua posição normal. O humor aquoso assemelha-se a um ultrafiltrado do plasma (GELATT, 1991).

A anatomia do sistema de drenagem do humor aquoso tem sido extensamente estudada no homem, nos primatas não humanos, no cão, no gato, no coelho e, mais recentemente, no cavalo. Este sistema consiste primariamente no ângulo iridocorneano, que é limitado anteriormente pela córnea periférica e esclera

perilímbica, e posteriormente pela íris periférica e musculatura anterior do corpo ciliar. O ângulo iridocorneano é composto por uma malha reticular irregular de tecido conjuntivo disposto em filetes, denominada de trabécula. O ligamento pectinado da íris consiste em um longo filamento que ancora a base anterior da íris à base da córnea, sendo que no cão estes filamentos são finos e muito separados uns dos outros. O ligamento pectinado é inteiramente revestido por células que são confluentes com a superfície anterior da íris. Posteriormente, o ligamento pectinado anastomosa-se com a malha trabecular. Nos mamíferos a malha trabecular é subdividida em duas regiões: a rede trabecular uveal, que conecta a musculatura anterior do corpo ciliar com o ligamento pectinado, e em vários animais corresponde à maior área do ângulo iridocorneal, formando o canal cilioescleral, que é similar em composição à rede uveal, só que apresenta trabéculas pequenas separadas por espaços trabeculares também menores. O limite externo da malha trabecular é formado pela esclera e pelo plexo venoso coletor de humor aquoso. Estes vasos consistem de uma pequena rede de vasos que se chama plexo aquoso angular e estão orientados radialmente, diferindo do direcionamento em circunferência do canal de Schlemm em humanos. A natureza plexiforme dos vasos de drenagem na maioria dos mamíferos permite a remoção efetiva de uma quantidade substancial de humor aquoso. O canal único em primatas representa uma adaptação evolutiva para a remoção de humor aquoso de uma câmara anterior relativamente menor, através de um ângulo iridocorneano pequeno e compacto limitado pela musculatura do corpo ciliar, que é altamente desenvolvida. (GELATT, 1991).

No estroma da esclera encontramos uma rede de vasos (plexo intra-escleral) que recebe o humor aquoso drenado pelo plexo aquoso angular. O plexo intra-escleral é conectado ao sistema venoso coroidal, isto é, sistema de vórtex nos animais domésticos. A área adjacente às veias trabeculares consiste tipicamente de uma zona de elementos celulares misturados com um arranjo irregular de elastina e colágeno, constituindo uma zona separada, denominada de zona justacanalicular, cuja função ainda não foi bem definida. Os glicosaminoglicanos são um componente integral da trabécula dentro do ângulo iridocorneal e na área adjacente ao plexo aquoso angular, e parecem regular a pressão intra-ocular através de seu estado de

polimerização, controlando a capacidade de hidratação e dilatação ou redução (GELATT, 1991).

O ângulo iridocorneano (AIC) dos mamíferos, também conhecido como ângulo da câmara anterior (ângulo iriano, ângulo de filtração, ângulo de drenagem), é designado especificamente para a remoção do humor aquoso e conseqüentemente desempenha um papel central na dinâmica do humor aquoso. As diferenças no tamanho do globo e na capacidade de acomodação da lente têm influenciado fortemente a construção do ângulo iridocorneano durante a evolução dos mamíferos placentados. O comportamento alimentar dos indivíduos das diferentes espécies é o principal fator subjacente associado ao tamanho e à forma do globo e à capacidade de refração (SAMUELSON, 1996).

Os componentes químicos do humor aquoso são proteínas, imunoglobulinas, enzimas e lipídeos (presentes em concentrações muito menores que no plasma devido à barreira sangue-aquoso), assim como eletrólitos e outros componentes inorgânicos. Carboidratos, uréia e aminoácidos também são encontrados no humor aquoso em várias concentrações. Os eletrólitos são divididos em cátions e ânions, os cátions de maior expressão são sódio, potássio, cálcio e magnésio. O sódio apresenta a maior concentração, penetrando no humor aquoso por transporte ativo com passagem de água para a câmara anterior. Esta bomba é provavelmente a responsável pela maior parte da secreção na formação do humor aquoso. Os ânions são representados em sua maioria pelo bicarbonato, cloreto, fosfato, ascorbato e lactato. A concentração de ascorbato é menor em animais jovens que em adultos, a razão ainda é desconhecida. Acredita-se que o ascorbato tenha uma função na fisiologia intra-ocular controlando o estoque de catecolaminas na íris (estas servem como agentes redutores da hidroxilação, absorvem parcialmente a radiação ultravioleta, são antioxidantes e regulam a produção de glicosaminoglicanos na malha trabecular) (GELATT, 1991).

O humor aquoso é formado por três mecanismos básicos: difusão, ultrafiltração e secreção ativa pelo epitélio ciliar. A difusão de solutos ocorre a favor do gradiente de concentração, ou seja, da área de maior concentração para a área de menor concentração. Os compostos lipossolúveis são exemplos de substâncias que sofrem difusão. A ultrafiltração ocorre quando o movimento de um composto

através da membrana celular é aumentado pela força hidrostática. O transporte ativo requer energia para a secreção de material contra um gradiente de concentração. O processo de transporte ativo de certos solutos é o fator mais importante na formação do humor aquoso. O íon sódio (Na^+) é o maior constituinte ativamente transportado do sangue para o humor aquoso. Um complexo enzimático, $\text{Na}^+ \text{K}^+ \text{ATPase}$, é um sistema de transporte ativo presente no epitélio não pigmentar. Alterações neste complexo causarão uma diminuição acentuada na formação do aquoso. As diferenças na osmolaridade entre o plasma e o humor aquoso são pequenas, fazendo com que a taxa de produção do aquoso seja dependente da taxa de transferência dos solutos. Dentro do sistema enzimático, a enzima anidrase carbônica controla a velocidade de formação do humor aquoso, catalizando a reação entre gás carbônico e água para a formação de bicarbonato e hidrogênio e vice-versa. A entrada de bicarbonato no humor aquoso está relacionada com a entrada de água na câmara posterior. Já no epitélio ciliar, a enzima adenilciclase quando ativada por catecolaminas, gonadotrofinas e outros compostos é responsável pela formação de adenosina monofosfato cíclica (AMPc), que causa diminuição da pressão intra-ocular, consistindo em uma via de regulação. No estroma ciliar a velocidade de formação do humor aquoso sofre influência humoral e nervosa, pela inervação simpática e parassimpática. Devido à semelhança entre o epitélio ciliar e o renal, as ações do hormônio antidiurético, do cortisol e da prolactina foram sugeridas como fatores de regulação na dinâmica do humor aquoso. A ação do sistema nervoso central no controle da produção do humor aquoso ainda não está bem compreendida, porém no gato foi descoberto um centro no diencéfalo que, quando estimulado, causa alteração na pressão intra-ocular. Além dos mecanismos citados anteriormente, a dinâmica do humor aquoso envolve a relação entre a produção e a drenagem do mesmo. A resistência primária da drenagem se encontra localizada na parede interna do plexo intra-escleral e na malha trabecular, deste modo a velocidade de formação diminui quando a pressão intra-ocular aumenta. (GELATT, 1991).

A produção do humor aquoso pode sofrer variações devido a uma série de fatores. Com a idade a produção de humor aquoso declina e deste feito a pressão intra-ocular também. Há uma variação diurna na qual a pressão intra-ocular é mais

alta durante o dia, o que se deve provavelmente à combinação entre mecanismos hormonais, neurogênicos e influências metabólicas. Desordens que causem um decréscimo na pressão sanguínea irão resultar também em decréscimo da pressão intra-ocular. Algumas drogas como a epinefrina em cães também diminuem a secreção do humor aquoso e assim diminuem a pressão intra-ocular. Anestésicos e tranqüilizantes causam queda na pressão intra-ocular, exceto a quetamina em gatos, que causa um aumento temporário, o que talvez seja devido ao espasmo dos músculos extra-oculares. Inflamação ocular de qualquer etiologia gera diminuição na produção de humor aquoso e pressão intra-ocular (SLATTER, 1990).

A drenagem do humor aquoso se dá primariamente através da trama trabecular, mas uma pequena porcentagem (dependendo da espécie animal) flui por difusão através do estroma da íris, corpo ciliar e vítreo. Este fluxo não convencional ou úveo-escleral é independente da pressão intra-ocular, mas é afetado pelo estado do corpo ciliar e pela diferença de pressão hidrostática entre a câmara anterior e o espaço supracoroidal. A contração da musculatura ciliar diminui o fluxo não convencional e seu relaxamento aumenta a drenagem através desta rota (GELATT, 1991). KURAL et al (1995) citam que a drenagem úveo-escleral ou secundária corresponde a 15% do fluxo nos cães e 3% nos gatos.

O humor aquoso passa diretamente no plexo angular através dos poros transcelulares, em grandes vacúolos ou em vesículas de pinocitose. Existe outro mecanismo que envolve atividade fagocítica pelos macrófagos e pelas células da trama trabecular. As células endoteliais podem também permitir a entrada do humor aquoso nos canais de drenagem por vacuolação. O humor aquoso flui para os plexos venosos episcleral e subconjuntival e finalmente até a circulação geral (GELATT, 1991). KURAL et al (1995) relatam que o curso do humor aquoso é determinado pela conversão térmica na câmara anterior, pelos movimentos mecânicos do olho e cabeça e por diferenças na pressão hidrostática.

Os glicosaminoglicanos (GAGs) são importantes na fisiologia da drenagem do humor aquoso, pois formam um gel viscoso e elástico que oferece resistência à passagem do humor aquoso. Os GAGs atuam na manutenção de um baixo fluxo de fluido, na unidirecionalidade do mesmo e no gradiente de pressão entre a camada trabecular e o plexo venoso aquoso do olho. Estudos recentes indicaram a presença

de uma enzima GAG resistente na malha trabecular de humanos glaucomatosos e cães da raça Beagle. Esta enzima aumenta a resistência, dificultando a dinâmica do humor aquoso nos olhos glaucomatosos (GELATT, 1991).

2.2) Epidemiologia

De todas as espécies animais, os cães são os animais que apresentam a maior incidência de glaucoma. As raças mais acometidas são: Cocker Spaniel Americano e Inglês, Terriers de pêlo liso e de pêlo duro, Poodles Miniatura, Basset Hound, e Beagle, sendo que há relatos de glaucoma em 42 raças (GELATT, 1991).

Em cães, as fêmeas têm o dobro de risco para o desenvolvimento do glaucoma (não foi estabelecido o fator desencadeante). A idade de maior incidência situa-se na faixa entre 5 e 10 anos, e em raça predispostas o desenvolvimento do glaucoma no olho contralateral geralmente ocorre no intervalo de 5 a 10 meses, a partir do diagnóstico no primeiro olho (KURAL et al, 1995).

2.3) Tipos de glaucoma

O glaucoma pode ser classificado etiologicamente como primário, secundário ou absoluto. O glaucoma primário é definido como um glaucoma não acompanhado ou precedido por outra doença ocular. Ocorre regularmente em cães e é raro em gatos. Frequentemente, cães se apresentam com episódios congestivos agudos de glaucoma primário porque o proprietário não está atento a alterações incipientes que ocorreram. Estas são muito refratárias a tratamento médico efetivo. As formas secundárias podem ocorrer como resultado de anormalidades correlacionadas com o cristalino (luxação do cristalino, no pós-operatório de cirurgia de catarata), com a úvea (trauma e uveíte resultando em formação de membrana fibrovascular no ângulo iridocorneano e neoplasia), ou devido ao uso de medicações. Em uma proporção consideravelmente grande de casos, as alterações devidas ao glaucoma já são tão graves (bftalmia, escavação do disco óptico, degeneração retiniana, crescimento de vasos e cicatrizes na córneas) que não é mais possível determinar se

o glaucoma é primário ou secundário. Esses casos são descritos como glaucoma absoluto (maligno) (STADES et al, 1999).

Conforme os achados gonioscópicos o glaucoma pode ser classificado como sendo de ângulo aberto, estreito ou fechado. Quase todos os casos de glaucoma primário em cães estão associados a ângulos bilateralmente fechados. Em muitos casos, a causa do fechamento não pode ser determinada, mas se esta causa está presente na ausência de inflamação, freqüentemente é tolerada durante anos sem descompensação, e pode ser encontrada em animais de qualquer idade. Em muitos destes olhos está presente uma forma grave de goniodisgenesia, ou uma interrupção no desenvolvimento dos ângulos; porém, em cães idosos, pode-se questionar a possibilidade de uma lesão congênita. Nas manifestações graves de goniodisgenesia, um folheto de tecido similar à íris substitui o ligamento pectíneo. Durante a inspeção minuciosa dos ângulos fechados em olhos normotensos, podem ser observados orifícios de fluxo nas proximidades da inserção (à córnea) do folheto causador da obstrução. Presume-se que estes orifícios têm maior tendência para a obstrução que os espaços abertos normais existentes nos interstícios do ligamento pectíneo; e se a obstrução ocorre subitamente, poderá ficar evidenciada uma síndrome aguda. Caso ocorra oclusão lentamente progressiva, o glaucoma surgirá insidiosamente. Lesões intra-oculares diagnosticadas adquiridas ou lesões intra-oculares que passam despercebidas promovem a obstrução destes orifícios. A obstrução do folheto cria diferencial de pressão, impelindo-o posteriormente, provocando o colapso da fenda ciliar e promovendo sua aderência à parte interna da esclera. Nos estudos histopatológicos, este último achado é comumente interpretado como sinéquia anterior ou periférica (MARTIN, 1998).

GELATT (1991) relata predisposição sexual para a goniodisgenesia na raça Cocker Spaniel Americano, três fêmeas para cada macho acometido. Esta alteração patológica também foi observada com maior freqüência no olho esquerdo antes do aparecimento no olho direito.

STADES et al (1999) afirmam que a goniodisgenesia é hereditária no Cocker Spaniel Americano, nos Basset (inglês e francês) e no Bouvier des Flanders, no Cocker Spaniel Inglês e no Welsh Springer Spaniel na Grã-Bretanha.

EKESTEN e NARFSTRÖM (1992), em estudo prévio com cães da raça Samoyeda, constataram que não há relação entre a pressão intra-ocular e o grau de displasia dos ligamentos pectinados. Concluíram que os processos normais que ocorrem no desenvolvimento do globo ocular, com a idade, são importantes no desencadeamento do glaucoma de ângulo fechado nesta raça.

Normalmente um ângulo fechado é observado gonioscopicamente como zona circunferencial delgada e mais clara, que pode apresentar algumas estrias radiais pigmentadas, mas não é evidenciado distintamente um ligamento pectíneo. Este último aspecto pode ser equivocadamente interpretado como fenda filtrante estenosada que, com frequência, é erradamente denominada de ângulo estreito (MARTIN, 1998).

O ângulo iridocorneano pode ser obstruído por células neoplásicas (especialmente melanócitos), depósitos de macrófagos, restos celulares resultantes da ruptura da cápsula de cristalino (glaucoma facolítico), células inflamatórias e tecidos (SLATTER, 1990; CHAUDIEU, 1992).

Em cães é freqüente o desenvolvimento do glaucoma secundário a injúrias, contusões, corpos estranhos intra-oculares e hemorragia. O glaucoma secundário à uveíte anterior pode ocorrer devido à obstrução do ângulo por células inflamatórias e proteínas do humor aquoso. A malha trabecular pode se apresentar coberta por tecido fibroso e por membranas inflamatórias ou então ocluída devido à sinéquia anterior basal. O glaucoma pigmentar decorre da deposição de melanócitos na malha trabecular, ocorrendo pelo mal funcionamento dos macrófagos localizados nesta área (GELATT, 1991).

GELATT (1991) relata que, após a extração cirúrgica do cristalino, pode-se observar arrasamento da câmara anterior e fechamento do ângulo de drenagem, devido ao vazamento do conteúdo do cristalino durante a cirurgia, ou bloqueio pupilar pelo encarceramento da cápsula posterior ou do vítreo na pupila.

O bloqueio pupilar também pode ocorrer pelo aumento do cristalino na catarata madura ou devido à inflamação da íris que poderá ocasionar aderência entre a superfície posterior da íris e o cristalino (sinéquia posterior). Se esta aderência for por toda a circunferência da íris, denomina-se íris bombé. Devido ao bloqueio pupilar, o humor aquoso acumula-se na câmara posterior, pressionando a

base da íris para frente, o que leva ao fechamento do ângulo de drenagem (SLATTER, 1990).

Em algumas raças como Fox Terriers de pêlo liso e de arame, Sealyham, Manchester, Cairn terriers, Schnauzer miniatura e Poodle miniatura há uma predisposição hereditária de caráter recessivo. As zônulas se rompem, usualmente após 12 meses de idade e freqüentemente há associação com um pequeno trauma. O cristalino pode se apresentar subluxado ou luxado, projetando-se para frente no plano da pupila, na câmara anterior, ou para trás, no vítreo. Se a lente sofrer luxação anterior, geralmente ocorrerão bloqueio pupilar e fechamento do ângulo de drenagem que juntos poderão ocasionar sinéquia anterior e glaucoma (SLATTER, 1990; CHAUDIEU, 1992).

O glaucoma de ângulo aberto primário é relativamente raro em cães, mas já foi estudado pormenorizadamente em Beagles, nos quais é traço recessivo simples. Muitos Beagles com glaucoma de ângulo aberto apresentam-se mais tarde com um ângulo fechado, mas este problema difere do glaucoma de ângulo fechado primário na seqüência dos eventos (MARTIN, 1998).

Segundo CHAUDIEU (1992), na goniodistrofia do Beagle, o ângulo iridocorneano encontra-se normalmente aberto, mas o escoamento do humor aquoso apresenta-se dificultado devido a um defeito do metabolismo intercelular dos glicosaminoglicanos localizados no endotélio trabecular, com descolamento do canal pré-venoso intra-escleral. A resistência à evacuação do humor aquoso se traduz por um aumento assintomático da pressão intra-ocular, pois o fechamento do ângulo é progressivo e tardio com as mesmas consequências imediatas e retardadas do glaucoma primário de ângulo fechado.

2.4) Diagnóstico do glaucoma

Nos últimos anos, foram feitos grandes avanços no diagnóstico, tratamento e entendimento da patofisiologia do glaucoma. Esta doença, ou esta síndrome, está tipicamente associada a dor e perda progressiva da visão, sinais que podem ser de difícil detecção durante longos períodos. Um histórico cuidadosamente direcionado e

o exame físico são essenciais para o diagnóstico correto e o tratamento apropriado desta doença que pode ter várias causas (ALLINGHAM, 1994).

Geralmente os sinais do glaucoma dependem da pressão. Uma pressão intra-ocular (PIO) na faixa de 30 até 40 mmHg (o limite superior relatado para PIO normal em cães é de 27 a 30 mmHg) nada revela. Quando a PIO atinge a faixa de 45 a 50 mmHg que surgem os sinais externos típicos de congestão vascular, dilatação pupilar e edema de córnea. Todos os sinais de glaucoma são inespecíficos, havendo necessidade de procedimento objetivo para a mensuração da PIO. Embora talvez não haja necessidade de mensuração objetiva acurada em pacientes com PIO muito elevada para que o diagnóstico seja firmado, este dado passa a ser importante durante a monitoração da resposta ao tratamento, nos casos em que não ocorre hipotonia evidente. É essencial, porém, determinarmos se as lesões observadas no exame clínico estão associadas com a etiologia do glaucoma ou se são consequências do aumento da PIO (MARTIN, 1998).

Na prática é muito importante identificar elevações sutis na pressão intra-ocular antes dos primeiros sinais de glaucoma. Esses sinais são mais facilmente reconhecidos no glaucoma primário, geralmente de desenvolvimento agudo em cães. Nas formas de desenvolvimento mais crônico (especialmente nos gatos), o reconhecimento é muito mais difícil. Se há suspeita de glaucoma em um paciente, mas nenhum método razoavelmente confiável de medição da pressão intra-ocular está disponível, é enfaticamente recomendável que ele seja imediatamente encaminhado para tonometria e avaliação oftalmológica mais profunda, com o objetivo de se confirmar o diagnóstico (STADES et al, 1999).

Tonometria é a determinação da tensão (ou pressão) intra-ocular. A tonometria digital, usando dois dedos (não os polegares) para a palpação da firmeza do olho através da pálpebra superior cerrada, é uma técnica rudimentar que diferencia apenas olhos "moles", "médios", e "duros". Os instrumentos para a avaliação da tonometria em cães são o tonômetro de Schiotz, que mede a quantidade de chanfradura corneana produzida por êmbolo de determinado peso; e o tonômetro de aplanção que mede a força necessária para o achatamento ou aplanamento da córnea sobre determinada área da superfície do êmbolo. Em geral, esta última técnica é mais acurada e está sujeita a menores erros (MARTIN, 1998).

Outros métodos diagnósticos são particularmente úteis na detecção do glaucoma como gonioscopia, a tonografia e a oftalmoscopia. A gonioscopia é o procedimento diagnóstico para examinar o ângulo iridocorneano. A colocação de lentes gonioscópicas na córnea neutraliza a curvatura corneana e reduz o ângulo interno para a reflexão da luz, o que permite a visualização direta ou indireta, ou ambas do ângulo iridocorneano. A oftalmoscopia direta e a oftalmoscopia indireta são necessárias para avaliar o fundo de olho e, particularmente, o disco óptico no glaucoma glaucomatoso. O fundo dos olhos nestes casos, devem ser avaliados e comparados. Quando a pressão intra-ocular estiver acima do normal, a fundoscopia deve ser realizada até que a pressão retorne a níveis normais. A tonografia é uma tonometria realizada durante, em geral, quatro minutos e, tanto no cão quanto no homem, é um procedimento diagnóstico clínico e não invasivo para estimar o coeficiente de fluxo do humor aquoso (GELATT, 1991).

As alterações nas estruturas oculares causadas pelo glaucoma dependem do grau de elevação da pressão intra-ocular e de sua duração. Até certo ponto, estas alterações também podem variar de acordo com a suscetibilidade do olho de cada indivíduo à pressão elevada e com a sua idade. Fatores sistêmicos como diabetes *mellitus*, doença vasospástica, hipertensão sistêmica e outras condições que possam interferir com o suprimento sangüíneo, também podem acelerar a lesão ao nervo óptico. Alterações características de elevação da pressão intra-ocular podem ser vistas na retina, nervo óptico, trato uveal, ângulo iridocorneano, córnea e esclera (SPENCER, 1996).

A elevação da pressão intra-ocular diminui o fluxo sangüíneo dentro do globo ocular causando isquemia. As células ganglionares da retina são as menos prováveis de se regenerarem, mesmo após um curto período de isquemia. Os efeitos principais do aumento da pressão intra-ocular na retina englobam a perda das células ganglionares, adelgaçamento da camada de fibras nervosas e edemaciação dos axônios que apresentam degeneração, desmielinização e mudanças nas células gliais. Oftalmoscopicamente se observa aumento da refletividade tapetal, atenuação vascular e pigmentação peripapilar, como em várias outras atrofia severas de retina. Essa condição é irreversível (SLATTER, 1990; GELATT, 1991).

GARCIA-SANCHEZ (1997) cita a ocorrência de pacientes com glaucoma que mesmo conseguindo manter a pressão intra-ocular dentro dos níveis normais apresentam mudanças progressivas nas células ganglionares da retina e das fibras nervosas, o que sugere a presença de outros fatores degenerativos da retina e do nervo óptico além do aumento da pressão intra-ocular. O autor indica a existência de fatores neurotróficos, agentes excitatórios e tóxicos, alterações na microcirculação da lâmina crivosa e formação de radicais livres de oxigênio.

As alterações no disco óptico podem depender da rapidez, duração e extensão da elevação da pressão intra-ocular. A escavação da área central ou adjacente a ela ocorre no cão após uma elevação gradual e persistente da pressão intra-ocular. Quando o aumento da pressão é prolongado, encontramos perda da vascularização, atrofia, perda de mielina e infiltração pigmentar. Já a elevação abrupta resulta em atrofia generalizada do disco óptico, sem evidência de escavação (GELATT, 1991).

SPENCER (1996) relata que alterações discretas na pressão intra-ocular não parecem produzir alterações secundárias evidentes na malha trabecular e nos canais de drenagem. Um grau moderado de compressão trabecular e de estiramento da malha trabecular pode ser visto em indivíduos com glaucoma primário de ângulo aberto e a obstrução do ângulo por sinéquia periférica anterior pode ocorrer em olhos com glaucoma de ângulo fechado. Neste último caso, os canais de drenagem incorporam-se ao tecido cicatricial que se segue à formação da sinéquia.

No glaucoma agudo, a câmara anterior se encontra freqüentemente rasa, devido ao deslocamento anterior da íris e da lente. A causa se deve ao aumento do volume ou tumefação do corpo vítreo, acompanhada de edema e tumefação do corpo ciliar (HELPER, 1989).

O trato uveal pode demonstrar atrofia generalizada com algum grau de esclerose vascular em olhos com glaucoma crônico. O estroma da íris torna-se atrófico e fibroso e pode manifestar leve degeneração da margem pupilar. Casos de glaucoma agudo severo podem lesar a inervação ou a irrigação de um segmento da íris ou até mesmo de todo seu estroma levando à necrose isquêmica com desaparecimento quase completo do estroma e do esfíncter (SPENCER, 1996).

A midríase fixa paralítica, deve-se à inibição do músculo esfíncter da íris. A inibição muscular decorre da ação direta da pressão sobre o esfíncter da íris e sobre o terceiro par de nervos cranianos (KURAL et al, 1995).

A midríase está presente na maioria dos casos de glaucoma, e se não for resolvida poderá ocorrer sinéquia anterior periférica com bloqueio permanente do ângulo de drenagem, pela íris periférica. O tamanho da pupila não está correlacionado à facilidade de escoamento do humor aquoso. A dilatação pupilar com aumento da refletividade tapetal e dor podem ser os primeiros sinais observados pelo proprietário (SLATTER, 1990).

Na atrofia do corpo ciliar, a *pars plicata* torna-se progressivamente menor e os processos individuais menos proeminentes. Com a destruição gradual do corpo ciliar, a formação do humor aquoso diminui resultando em hipotonia ocular. Este fato explica porque alguns animais buftálmicos, após certo tempo apresentam uma condição tolerável, apesar da aparência disforme e das mudanças patológicas avançadas (SLATTER, 1990; GELATT, 1991).

A lente não parece ser diretamente lesada pela pressão intra-ocular moderadamente elevada, entretanto em glaucomas agudos, alterações degenerativas podem ocorrer no epitélio subcapsular anterior (SPENCER, 1996).

SLATTER (1990) cita que quando a pressão intra-ocular é elevada ocorre compressão da esclera, podendo levar à quebra das zônulas e, por conseguinte, luxação do cristalino. A formação da catarata primária é freqüentemente seguida de luxação do cristalino e glaucoma. Glaucoma, catarata e luxação do cristalino podem coexistir e ocorrer por meio de vários mecanismos distintos. Qualquer uma dessas três afecções pode ser a causa primária.

As alterações na córnea decorrem da velocidade e magnitude da elevação da pressão intra-ocular. No glaucoma agudo, o aumento da pressão intra-ocular levado pelo influxo do humor aquoso na câmara anterior resulta em ruptura do estroma lamelar da córnea que é manifestado clinicamente por edema difuso. O edema corneano desaparece rapidamente quando a pressão intra-ocular é normalizada, a menos que tenha sofrido a ação de uma alta pressão por período prolongado. No glaucoma crônico ocorre fratura da membrana de Descemet e o humor aquoso

penetra focalmente no estroma corneal, resultando em edema multifocal e áreas lineares denominadas de estrias de Haab (HELPER, 1989; KURAL et al, 1995).

O engurgitamento dos vasos episclerais é um dos sinais mais comuns do glaucoma. Os capilares conjuntivais também podem se apresentar engurgitados em menor intensidade. O engurgitamento conjuntival é mais freqüente quando o glaucoma está associado a uveíte (vascularização ciliar engurgitada). Já a congestão passiva episcleral ocorre porque o aumento da pressão intra-ocular reduz o fluxo do corpo ciliar para as veias vorticosas e assim provoca aumento do fluxo para as veias episclerais a partir do limbo (SLATTER, 1990).

Sob influência de pressão intra-ocular aumentada por longo período, estafilomas esclerais podem se desenvolver. Estas ectasias são vistas mais freqüentemente na região equatorial ao redor das aberturas das veias vorticosas. Elas também podem ocorrer no limbo (estafiloma intercalar) ou posteriormente (SPENCER, 1996).

2.5) Tratamento para o glaucoma

Devido à diversidade de tipos de glaucoma que acometem os cães não existe um tratamento único para o glaucoma canino. Na maioria dos pacientes se faz necessária uma combinação entre tratamento médico intensivo e procedimentos cirúrgicos, uma vez que os animais geralmente são apresentados em estágio avançado. No glaucoma secundário, a causa inicial deve ser identificada e, se possível, removida ou suprimida para que o tratamento obtenha melhores resultados (GELATT, 1991).

2.5.1) Tratamento médico

A primeira linha de terapia de emergência é o uso de diuréticos osmóticos. Estes medicamentos criam espaço vascular hiperosmolar, que retira o líquido do espaço extravascular. O efeito ocular consiste na retirada do líquido do humor vítreo e também do humor aquoso. Os agentes osmóticos que permanecem no sistema vascular sem extravasar para o olho produzem hipotonia mais prolongada, com

menor retorno de água para o interior do olho. O efeito depende da dose e da frequência. A sede é estimulada; portanto, a água será limitada durante duas a três horas, para que o efeito do medicamento não seja neutralizado. O manitol também aumenta a perfusão ocular e a tensão do oxigênio retiniano, beneficiando o olho glaucomatoso (MARTIN, 1998).

Os inibidores da anidrase carbônica são o segundo tipo de medicação utilizado. Estes medicamentos diminuem a produção de bicarbonato e íon hidrogênio a partir de água e dióxido de carbono, o que produz um gradiente osmótico, favorecendo a passagem de água para a câmara posterior. O efeito máximo dos inibidores da anidrase carbônica ocorre em 4 a 8 horas e a pressão intra-ocular diminui em 20 a 30%. Esses agentes podem ter administração tópica e oral. Os efeitos colaterais sistêmicos ocorrem uma vez que as células tubulares renais também possuem receptores de anidrase carbônica, gerando acidose metabólica manifestada clinicamente por letargia, náusea e vômito. Devido à presença dos efeitos colaterais, a administração tópica é mais indicada (KURAL et al, 1995).

MARTIN (1998) cita que o efeito hipotensivo dos inibidores de anidrase carbônica independe do efeito diurético, porque o efeito ocular ocorre mesmo em pacientes nefrectomizados.

Os agentes adrenérgicos atuam nos receptores α e β . A estimulação dos α -receptores aumenta a drenagem do humor aquoso, e a dos β -receptores diminui a produção de humor aquoso (KURAL et al, 1995). A epinefrina diminui a formação do humor aquoso e aumenta a facilidade de eliminação. A redução na formação do humor aquoso com o uso da epinefrina independe do efeito da diminuição decorrente do uso de inibidores da anidrase carbônica; em conjunto, estes medicamentos possuem efeito aditivo. Os bloqueadores β -adrenérgicos como o maleato de timolol diminuem a produção do humor aquoso em até 48% nos seres humanos. Embora evidências laboratoriais em gatos demonstrem a obtenção de algum efeito com as concentrações comerciais de 0,25 e 0,5% de timolol, não foi observada redução da pressão intra-ocular em cães normais submetidos às concentrações comerciais (MARTIN, 1998).

Os mióticos colinérgicos no homem e nos primatas não humanos aumentam a drenagem do humor aquoso pela malha trabecular córneo-escleral, provocando a

contração da musculatura ciliar. A constrição pupilar não parece ter nenhum efeito sobre o aumento da drenagem. A morfologia do ângulo iridocorneano do cão difere dos primatas pela presença da fenda esclerociliar e dos ligamentos pectinados, os agentes colinérgicos no olho canino atuam através da contração da musculatura ciliar longitudinal (reduzindo a resistência da malha trabecular córneo-escleral), e através da miose produzida pelo músculo esfíncter da íris que aumenta o tamanho da fenda esclerociliar (GUM et al, 1993).

Segundo GELATT (1991) e KURAL et al (1995) os mióticos produzem vasodilatação dos vasos sangüíneos conjuntivais, do plexo intra-escleral e das veias. Os mióticos podem ativar uma irite latente, intensificar uma irite concomitante e aumentar a concentração de proteínas no humor aquoso, além de aumentar a superfície de contato entre a íris e o cristalino, predispondo ao desenvolvimento de sinéquia posterior e tornando esta medicação contra-indicada na presença de uveíte. Devido à possibilidade do bloqueio pupilar secundário ao prolapso do vítreo, os mióticos devem ser utilizados com cautela no glaucoma com luxação anterior de cristalino.

Existe ainda uma classe de drogas antiglaucomatosas cujo representante é o Latanoprost, um análogo da prostaglandina $F_{2\alpha}$ que age como agonista seletivo em um subtipo de receptores de prostaglandinas conhecidos como receptores FP. Agindo nestes receptores, o latanoprost aumenta o fluxo de humor aquoso, reduzindo a pressão intra-ocular. De acordo com os fabricantes, estudos em homens e animais sugerem que o aumento da drenagem pela via úveo-escleral é o mecanismo primário de ação¹.

2.5.2) Tratamento cirúrgico

MARTIN (1998) cita que deve ser realizado o exame oftálmico completo antes que um procedimento cirúrgico seja proposto num olho glaucomatoso, para que seja determinada a causa do glaucoma, e para que seja selecionada a terapia mais racional. As lesões retinianas e aos nervos ópticos devem ser bem definidas, porque da seleção da terapia pode depender a restauração da visão, em contraposição

¹ Informação retirada da bula do medicamento.

apenas ao aspecto estético e ao alívio da dor. Se inibidores da anidrase carbônica forem administrados, talvez seja importante a obtenção de determinações dos gases sanguíneos, porque a acidose pode persistir por até 36 horas após a suspensão destes medicamentos. Os desequilíbrios ácido-básicos e eletrolíticos devem ser corrigidos antes da indução de anestesia geral.

Foram descritas várias técnicas cirúrgicas, divididas em procedimentos que visam diminuir a produção do humor aquoso e procedimentos que aumentam a drenagem do humor aquoso. Quando a visão já se encontra perdida, pode-se recorrer às técnicas de ablação química, enucleação e colocação de prótese intra-ocular (CLERC, 1991; ROBERTS, 1994).

A redução da produção do humor aquoso pela destruição do corpo ciliar, com o objetivo de equilibrar a menor eliminação, é um método de normalização da pressão intra-ocular. As alternativas são através de frio intenso (ciclocrioterapia) ou por alta energia (ciclodiatermia e ciclofotocoagulação). Existem ainda algumas técnicas que utilizam ultra-som focalizado e ablação química (MARTIN, 1998; EKESTEN, 1994).

EKESTEN (1994) cita que, associados aos procedimentos de destruição do corpo ciliar, outros mecanismos, tais como a liberação de prostaglandinas e a lesão tissular por uveíte pós-cirúrgica, podem contribuir para a redução da pressão intra-ocular. O pós-operatório apresenta complicações relativamente freqüentes. Os tratamentos cirúrgicos que reduzem a formação do humor aquoso têm sido realizados em casos crônicos, onde a visão já foi perdida e a pressão intra-ocular tem que ser controlada para reter o globo com bom aspecto.

A ciclocrioterapia é a aplicação de frio intenso diretamente no corpo ciliar através da conjuntiva bulbar e da esclera a fim de reduzir a taxa de formação de humor aquoso. A vantagem deste procedimento é que pode ser aplicado repetidamente porque a conjuntiva bulbar e a esclera não são afetadas adversamente. Muitos oftalmologistas veterinários utilizam a ciclocrioterapia primariamente em olhos com glaucoma avançado para reduzir a pressão intra-ocular na presença de dor persistente ou para induzir *phthisis bulbus*, o que é mais aceitável cosmeticamente do que um olho buftálmico. Na maioria dos cães é necessária apenas sedação para a realização deste procedimento (GELATT, 1991).

Existem dois tipos de criógenos que podem ser utilizados: nitrogênio líquido e óxido nitroso. O óxido nitroso é utilizado nas temperaturas -70 a -80°C e o nitrogênio líquido a -185°C . Devido à diferença de temperatura, a criosonda do primeiro deve ser ativada por 2 minutos e a do segundo por apenas 15 a 25 segundos para a produção do efeito desejado (ROBERTS, 1994; KURAL et al, 1995).

KURAL et al (1995) alertam para os cuidados que devem ser tomados para não atingir a artéria longa ciliar posterior e nervos que saem lateralmente e medialmente ao globo. As complicações da criocirurgia incluem quemose, conjuntivite, uveíte, descolamento e degeneração da retina. Uma desvantagem desta técnica se refere à tendência ao aumento da pressão intra-ocular após a cirurgia, o que pode destruir a função visual residual devido às lesões causadas na retina.

A ciclofotocoagulação transescleral utiliza a energia desenvolvida por vários tipos de laser para destruir o corpo ciliar e reduzir a formação do humor aquoso. O laser Nd-YAG (neodymium: yttrium aluminum garnet laser) tem sido utilizado em diferentes espécies animais e, embora seja dispendioso, oferece boas perspectivas no tratamento do glaucoma (GELATT, 1991).

Vários autores testaram a eficácia do laser Nd-YAG no tratamento do glaucoma canino. NASISSE et al (1988) concluíram que é necessário um alto nível de energia (8 J por aplicação, somando 238 J) para que os resultados fossem satisfatórios. As complicações foram ocorrência de Tyndall no humor aquoso, irite, edema corneal difuso e hemorragia na câmara anterior. Estes autores utilizaram 5 a 18 J de energia e obtiveram sucesso em 83% dos cães durante 12 a 24 semanas após o tratamento. Três dos quatro insucessos foram em cães com tecido uveal pigmentado. Das complicações, o hifema correspondeu a 16%. A catarata foi uma complicação tardia, aparecendo entre 12 a 24 semanas após o tratamento, e correspondeu a 37% dos casos; a maioria era incipiente e permaneceu confinada ao córtex subcapsular posterior. Outras complicações foram: congestão vascular conjuntival, quemose, Tyndall na câmara anterior, edema corneal e discoria.

GELATT (1991) cita também a ciclodiatomia e a destruição farmacológica do corpo ciliar como mecanismos de diminuição da produção do humor aquoso. A

ciclodiatermia consiste na aplicação de calor intenso no corpo ciliar com a finalidade de produzir destruição focal desta estrutura e reduzir a taxa de formação do humor aquoso, assim como a injeção de gentamicina na dose citotóxica de 25 mg. Estas técnicas ficam normalmente reservadas a olhos glaucomatosos cegos e buftálmicos porque *phthisis bulbus* pode ocorrer.

Vários tratamentos visando a aumentar a drenagem do humor aquoso têm sido testados em medicina veterinária, dentre eles temos: ciclodíalise, iridencleise, trepanação córneo-escleral e implantes na câmara anterior (ROBERTS, 1994).

Diferenças anatômicas e fisiológicas entre cães e seres humanos explicam o fato de que alguns procedimentos utilizados na medicina humana podem freqüentemente causar complicações quando realizados em cães. Em procedimentos em que a íris e o corpo ciliar são extensivamente manipulados pode ocorrer sangramento intra-ocular incontrolável em cães com conseqüências extremas. O sucesso da cirurgia convencional também tem sido limitado, devido à considerável reação inflamatória (uveíte), secundária à cirurgia intra-ocular em cães glaucomatosos. A uveíte pós-cirúrgica causa uma oclusão dos novos caminhos de drenagem do humor aquoso, freqüentemente em poucos dias, mesmo com o uso de antiinflamatórios (EKESTEN, 1994).

A ciclodíalise compreende a construção de uma fístula artificial na câmara anterior através do espaço supraintraocular, passando por uma abertura escleral para os espaços subconjuntivais. Este procedimento reduz a pressão intra-ocular por facilitar o fluxo do humor aquoso da câmara anterior para o espaço supracoroidal (fluxo úveo-escleral) e através da esclera aos espaços subconjuntivais. Uma redução na taxa de formação de humor aquoso também pode ocorrer em um curto período do pós-operatório, provavelmente associada à separação do corpo ciliar da esclera e de parte do seu suprimento vascular (GELATT, 1991).

No procedimento conhecido como iridencleise, uma secção radial da íris é posicionada permanentemente através de uma incisão límbica no espaço subconjuntival abaixo da conjuntiva bulbar. A redução na pressão intra-ocular após a iridencleise está primariamente relacionada com o aumento da drenagem de humor aquoso através desta área. O humor aquoso pode fluir entre os dois pilares da íris assim como através de seu estroma (GELATT, 1991).

A trepanação córneo-escleral está normalmente associada a iridectomia periférica. A fístula córneo-escleral permite a drenagem do humor aquoso diretamente da câmara anterior para o espaço subconjuntival. A iridectomia periférica é essencial para prevenir a oclusão da fístula por tecido da base da íris. A iridectomia periférica também permite uma comunicação adicional entre as câmaras anterior e posterior (GELATT, 1991; STADES et al, 1999).

KURAL et al (1995) citam que a gonioimplantação é uma opção relativamente nova na terapia cirúrgica do glaucoma em cães. O modelo básico consiste em um implante extra-escleral conectado a um tubo que se estende para dentro da câmara anterior. O humor aquoso é divergido pelo tubo e absorvido no saco subconjuntival formado ao redor do implante. Existem implantes com ou sem a presença de válvula, e o tubo de silicone utilizado é bem tolerado pelos cães.

MARTIN (1998) relata que os tubos de silicone podem ser obstruídos com fibrina na tubulação da câmara anterior, ou fazem com que ocorra o desenvolvimento de fibroplasia na vesícula filtrante subconjuntival distal ou orbitária, com a subsequente retenção do humor aquoso.

TINSLEY e BETTS (1994) implantaram o dispositivo de drenagem Baerveldt em cinco globos caninos previamente diagnosticados com glaucoma: três com glaucoma primário de ângulo fechado e dois com goniodisgenesia. O tempo mínimo de preservação da visão foi de oito meses e a manutenção da pressão intra-ocular nos valores normais foi de 80%. Todos os olhos apresentaram complicações como uveíte, oclusão do tubo por fibrina (20%), deslocamento do tubo (20%), encapsulamento da bolha de filtração por fibrina (60%) e expulsão do implante (60%), gerando a necessidade de realização de cirurgias adicionais: ciclocriocirurgia, recolocação do implante, ressecção da cápsula fibrosa e, em um caso, ablação química.

HÅKANSON (1996) realizou um experimento utilizando tubo de silicone para levar o humor aquoso para fora do globo e da órbita em quatro cães da raça Norwegian Elkhounds com glaucoma primário bilateral. Em dois cães o humor aquoso foi divergido diretamente para a veia jugular (implante intravenoso), e nos outros dois cães o aquoso foi divergido para um dispositivo de dispersão subcutâneo (implante subcutâneo). Todos os cães foram operados em ambos os olhos e

utilizaram o mesmo tipo de tubo de silicone no implante para divergir o aquoso da câmara anterior para fora do globo e órbita. Nos casos em que foi utilizado o implante intravenoso, o humor aquoso foi divergido via veia facial até a veia jugular anterior. Nos casos em que foi utilizado o implante subcutâneo, o aquoso foi divergido até um dispositivo de dispersão localizado no tecido subcutâneo, na porção anterior do arco zigomático. O controle da pressão intra-ocular e a preservação da visão ultrapassaram 15 meses com o implante intravenoso, e a principal complicação foi o refluxo sangüíneo no tubo, o que tornou esta técnica bastante onerosa. No implante subcutâneo houve pequena obstrução do implante por formação de fibrina intra-ocular.

GARCIA-SANCHEZ et al (1997) compararam os resultados obtidos com o implante de um tubo de silicone em "T" não valvular; com a válvula de Ahmed (VS-2) e com a válvula de Ahmed (VS-2 Si), que contém uma banda de silicone para facilitar a fixação. Todos os cães (83 olhos) submetidos ao tratamento cirúrgico apresentavam glaucoma agudo. A porcentagem dos olhos tratados que mantiveram a visão foi 43,3% por 6 meses e 3,3% por 12 meses com uso do implante não valvular; 71,4% em 6 meses e 14,3% em 12 meses com a válvula de Ahmed (VS-2); e 41,9% em 12 meses, 12,9% em 24 meses e 6,5% em 36 meses com a válvula de Ahmed (VS-2 Si). As complicações encontradas nas primeiras 48 horas foram uveíte anterior (83 olhos) e contato do tubo com a córnea (7 olhos). Após as primeiras 48 horas ocorreu: deposição de fibrina e pigmento ao redor do tubo (7 olhos), sinéquia anterior e posterior (14 olhos), elevação da pressão intra-ocular persistente (23 olhos), migração ou exposição do implante (8 olhos), catarata e luxação do cristalino (42 olhos), uveíte crônica incontrolável (8 olhos), vítreo na câmara anterior (17 olhos), fibrose da bolha de drenagem (37 olhos), e descolamento da retina (6 olhos). Em sete olhos foi colocado um segundo implante e dois olhos receberam três implantes. Vinte e sete olhos foram tratados com cirurgia para catarata intracapsular.

KURAL et al (1995) citam que a melhor estratégia cirúrgica ainda não foi encontrada e, este fato é alarmante, visto que o glaucoma é, das doenças que efetivamente afetam a visão, a mais comumente diagnosticada em cães nos últimos anos. Estes autores relataram uma incidência de 0,5%, ou seja, um animal em cada 200.

2.5.3) Complicações do tratamento e o uso de agentes antifibróticos

Dentre as técnicas mais utilizadas na prática veterinária estão as cirurgias filtrantes como a ciclodíalise e a trabeculectomia, que após três a seis meses de evolução, tem o orifício de drenagem obliterado por uma cicatriz e, com isto, a recorrência do glaucoma (GIONFRIDDO, 1995).

Os processos de cicatrização e formação da cicatriz têm influência na patogênese ou na falha de tratamento em, virtualmente, todas as principais doenças que cegam atualmente no mundo. O processo de cicatrização após cirurgia filtrante do glaucoma é o principal determinante da pressão intra-ocular final (KHAW, 1996).

A cicatrização de feridas é um fenômeno complexo, natural e normal, limitado pelo tempo e essencial para a sobrevivência de todos os organismos vivos. Um agente comum ao processo de cicatrização é o fibroblasto, responsável pela maior parte da formação do tecido cicatricial (LEE, 1996).

A inflamação aguda acompanhada de fibrose e neovascularização são sérias complicações do tratamento cirúrgico do glaucoma. Tais complicações podem ser mediadas pelo aumento da concentração de prostaglandinas, cuja síntese e liberação é modulada pelo fator de crescimento básico do fibroblasto (bFGF) e pelo fator de transformação de crescimento β (TGF β) favorecendo a fibrose inflamatória intra-ocular e a neovascularização (GODDARD, 1996).

A mitomicina é um agente alquilante que interrompe a replicação do DNA, interfere no processo mitose, inibindo a fibroplasia e é de 100 a 300 vezes mais potente que o 5-fluorouracil. Este é o mecanismo pelo qual ela pode melhorar a evolução das cirurgias filtrantes do glaucoma (SKUTA, 1996). Nestas situações, ela permitiu a patência das bolhas de filtração utilizada no período intra-operatório (ZIEL e JOHNSTONE, 1996; SANDERS et al, 1996; IGARASHI et al, 1996) ou pós-operatório (HYUNG et al, 1996). A mitomicina parece possuir um efeito tóxico sobre as células endoteliais vasculares e sobre o corpo ciliar. O primeiro efeito parece ser o responsável pela falta de vascularização observada freqüentemente no sítio cirúrgico. As alterações no corpo ciliar contribuiriam para a prolongada hipotonia pós-operatória que por vezes ocorre no homem submetido à trabeculectomia associada ao uso de mitomicina. Com relação a estes e outros agentes inibidores da

cicatrização, as pesquisas atuais e futuras devem ser dirigidas ao estudo dos efeitos a curto e longo prazo destes sobre o olho e também à procura de um agente com uma relação risco-benefício potencialmente melhor (SKUTA, 1996).

Estudos prévios comparando o uso intraoperatório de mitomicina C e ácido acetilsalicílico (WOUK et al, 1999) demonstraram que a mitomicina C causou graves complicações pós-operatórias como olhos hipotônicos ou bolhas sem filtração adequada, enquanto os olhos tratados com o ácido acetilsalicílico apresentaram-se normotensos e com bolha de filtração satisfatória durante cerca de um ano após a cirurgia. Os mesmos autores sugeriram a realização de outros estudos com o ácido acetilsalicílico como um novo agente antifibrótico e antiinflamatório ocular.

O ácido acetilsalicílico é um dos derivados do ácido salicílico, os quais têm em comum o radical 2-hidroxibenzoato e se dividem em ésteres do ácido salicílico, com substituição química no grupo carboxila ($-\text{COOH}$), em ésteres do salicilato, com ácidos orgânicos que apresentam uma substituição no grupo $-\text{OH}$ (LEME et al, 1994)

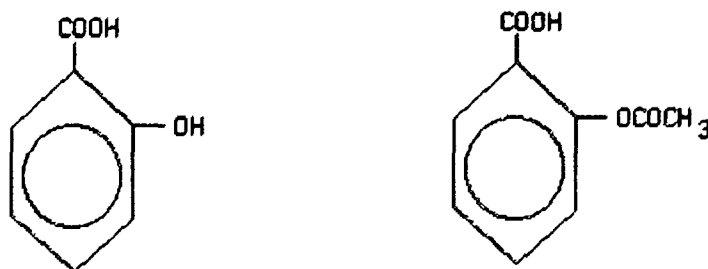


Figura 1. Estrutura química do ácido salicílico e do ácido acetilsalicílico.

Os salicilatos são antiinflamatórios eficientes e de largo uso clínico. Pelo menos parte de seu efeito antiinflamatório parece dever-se à inibição da síntese de prostaglandinas. Inibem a ciclooxigenase impedindo a conversão do ácido araquidônico ao endoperóxido cíclico, PGG_2 (LEME et al, 1994). Segundo HANADA e OGA (1994) a inibição da ciclooxigenase é causada pelos antiinflamatórios, por inativação irreversível da enzima e por mecanismo competitivo. O ácido acetilsalicílico acetila o grupo alfa-amino da serina terminal da ciclooxigenase, através

da ligação covalente. A formação posterior de prostaglandinas e outros metabólitos, resultantes da via cicloxigenase, vai depender da síntese de nova enzima. Esse mecanismo explica o efeito prolongado do ácido acetilsalicílico, apesar de sua meia-vida plasmática ser relativamente curta.

As ações analgésicas e antiinflamatórias dos salicilatos são atribuídas primariamente à sua capacidade de inibir a síntese de prostaglandinas na periferia e no centro termorregulador. Além disso, os salicilatos podem inibir a plasmina e, por conseguinte, a formação de bradicinina. Os quimiorreceptores estimulados pelas cininas para produzir dor são bloqueados pelos salicilatos (KADAR, 1991).

O ácido acetilsalicílico é hidrolisado por esterases no plasma e nos tecidos, produzindo salicilato. Quando as doses terapêuticas são baixas, a maior parte do salicilato no plasma encontra-se ligada a proteínas. Em concentrações elevadas, porém, a proporção ligada é relativamente menor e há uma quantidade maior disponível para a ação nos tecidos. Aproximadamente 25% dos salicilatos são oxidados, uma parte é conjugada, produzindo o glicuronídeo ou sulfato antes da excreção, e cerca de 25% são excretados inalterados. A percentagem de excreção urinária é maior em urina alcalina que em urina ácida, pois vai haver uma proporção maior do salicilato inalterado ionizado e, portanto, uma quantidade menor é reabsorvida no túbulo (RANG et al, 1997).

Os salicilatos distribuem-se de modo desigual pelo corpo. São encontrados níveis elevados de ácido acetilsalicílico em órgãos do compartimento central, como sangue, córtex renal e fígado, verificando-se a presença de concentrações consideravelmente menores (um sexto a um décimo da concentração plasmática) em outros locais, como o cérebro, o líquido cefalorraquidiano, o músculo, intestino, humor aquoso, cristalino e sêmen. O líquido sinovial de uma articulação inflamada contém cerca de cinco vezes a concentração plasmática de ácido acetilsalicílico livre, sendo a meia-vida da droga consideravelmente maior no líquido sinovial. Os salicilatos atravessam a placenta e também aparecem no leite. O salicilato compete com outras drogas e com a bilirrubina pelos locais de ligação na albumina sérica (KADAR, 1991).

O ácido acetilsalicílico inibe a cicloxigenase e diminui a síntese de prostaglandinas e tromboxanos, implicados na dor e na resposta inflamatória

(TASAKA, 1996). Há dois tipos de ciclooxigenases (COX), que são COX-1 e COX-2. A COX-1 é uma enzima constitucional expressa em muitos tecidos, incluindo plaquetas sangüíneas, e está envolvida na sinalização intercelular e na homeostase tecidual. A COX-2 é induzida em células inflamatórias quando elas são ativadas, e é considerada como sendo a enzima que produz os mediadores da inflamação da classe dos prostanóides. Muitos fármacos antiinflamatórios não esteróides são inibidores das duas isoenzimas, embora variem quanto ao grau de inibição de cada uma delas (RANG et al, 1997).

O ácido salicílico só é indicado para uso externo, especialmente em dermatologia, sendo um agente com alto poder irritante para a mucosa. O salicilato de metila é também reservado para uso tópico, em casos de dores musculares ou articulares. No uso sistêmico, por via oral, empregam-se o salicilato de sódio e a aspirina (LEME et al, 1994).

O ácido salicílico aplicado topicamente como agente ceratolítico é associado ao ácido benzóico com freqüência, no tratamento de epidermofitoses. O ácido salicílico associado ao colódio (10 a 20%) é utilizado na remoção de calos e verrugas. Associado a talco (2 a 3%) pode ser utilizado na hiperidrose (SAKATE e SUDO, 1994).

3) MATERIAL E MÉTODO

3.1) Formulação do colírio de ácido salicílico a 0,3%

Para que os estudos sobre a eficácia do ácido salicílico como agente antifibrótico pudessem ser iniciados, foi necessária a obtenção de uma formulação tópica deste produto que fosse segura, ou seja, que não apresentasse potencial deletério às estruturas oculares e desse modo, após a síntese do colírio, o primeiro passo foi a realização de um teste de toxicidade aguda em olhos sadios, visando a sua utilização em olhos doentes, nos quais o limiar inflamatório é muito menor.

O colírio de ácido salicílico foi desenvolvido nos laboratórios da Indústria Farmacêutica da Pontifícia Universidade Católica do Paraná, atendendo às especificações bioquímicas e farmacológicas necessárias à sua formulação. Optou-se pela síntese de um colírio de ácido salicílico por este ser mais estável que o ácido acetilsalicílico e por possuir maior potencial como queratolítico.

A precisão na composição foi respeitada, garantindo-se a concentração de 3 mg de ácido salicílico em cada um ml do colírio (solução a 0,3%, máximo conseguido de forma estável). O colírio foi formulado em veículo oleoso (óleo de milho), conferindo maior viscosidade e, conseqüentemente, um tempo de contato mais prolongado com o olho do paciente. Realizaram-se testes de isotonicidade e esterilidade, propriedades indispensáveis a qualquer medicamento de uso ocular.

3.2) Teste de toxicidade

Obtida a formulação tópica de ácido salicílico, realizou-se um teste de toxicidade ocular aguda com o colírio na concentração de 0,3%. Foram utilizados quinze ratos Wistar provenientes do biotério do Centro Politécnico da Universidade Federal do Paraná; quatorze cães, sem raça definida, provenientes do Canil Municipal de Curitiba; três gatos, sem raça definida, de proprietário particulares e vinte coelhos, de propriedade de um criatório particular. Em todos os exemplares foi instilada uma gota do colírio de ácido salicílico 0,3% no olho direito, permanecendo o olho esquerdo como controle. Os parâmetros avaliados foram a ocorrência de

quemose, blefarospasmo, fotofobia, edema de córnea, modificações na coloração da íris, no diâmetro pupilar e do aspecto da câmara anterior. Os olhos foram examinados com oftalmoscópio direto e lâmpada de fenda durante seis horas, em média, sendo que os intervalos de observação variaram conforme a espécie analisada. Entre todos os indivíduos testados, cinco ratos apresentaram episódios de blefarospasmo graduado como leve e dois gatos blefarospasmo e fotofobia graduados de leve a moderado. Os cães e coelhos submetidos ao teste não apresentaram qualquer alteração.

3.3) Indução de glaucoma experimental

Foram utilizados 14 cães saudáveis, com peso médio de 7 kg, sete machos e sete fêmeas, provenientes do serviço de busca e apreensão da Prefeitura Municipal de São José dos Pinhais. Os cães passaram por um período de adaptação de quinze dias antes do início do experimento, quando foram desverminados com Nitroscanato² na dose recomendada pelo fabricante e imunizados contra cinomose, parvovirose, leptospirose, coronavirose, parainfluenza e hepatite viral através da aplicação de vacina polivalente³. Os animais foram mantidos em canis individuais durante todo o experimento, recebendo alimentação à base de ração comercial e água fresca à vontade.

Para a indução de glaucoma utilizou-se o modelo desenvolvido por WOUK et al (1999) onde uma solução saturada de grafite é injetada na câmara anterior provocando a obliteração do ângulo iridocorneano e, por consequência, a elevação da pressão intra-ocular. Os cães foram tranquilizados utilizando cloridrato de xilazina a 2%⁴ na dose de 1 mg/kg administrada por via intramuscular e, sob anestesia tópica com colírio de proximetacaína⁵ e pomada anestésica de lidocaína e prilocaína⁶ (figura 2), realizou-se punção da câmara anterior do olho direito com agulha de calibre 13 X 4,5 e injetou-se um volume médio de 1 ml da solução supersaturada de

² Lopatol®, Novartis

³ Vanguard HTLP-5CVL®, Pfizer

⁴ Virbaxyl®, Virbac

⁵ Anestalcon®, Alcon

⁶ Emla®, Astra

partículas de grafite (figura 3). A pressão intra-ocular dos animais foi avaliada por meio de tonometria por aplanção (figura 4).

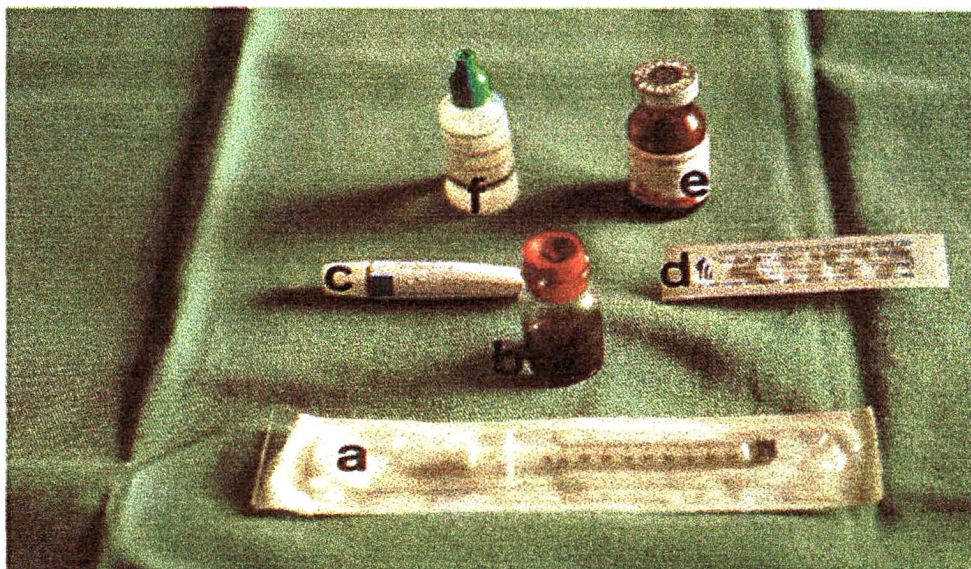


Figura 2. Aspecto geral dos materiais empregados na confecção do modelo experimental de glaucoma: (a) seringa descartável; (b) solução supersaturada de grafite; (c) pomada anestésica de lidocaína e prilocaína; (d) agulha hipodérmica 24G; (e) cloridrato de xilazina; (f) colírio anestésico de cloridrato de proximetacaína.

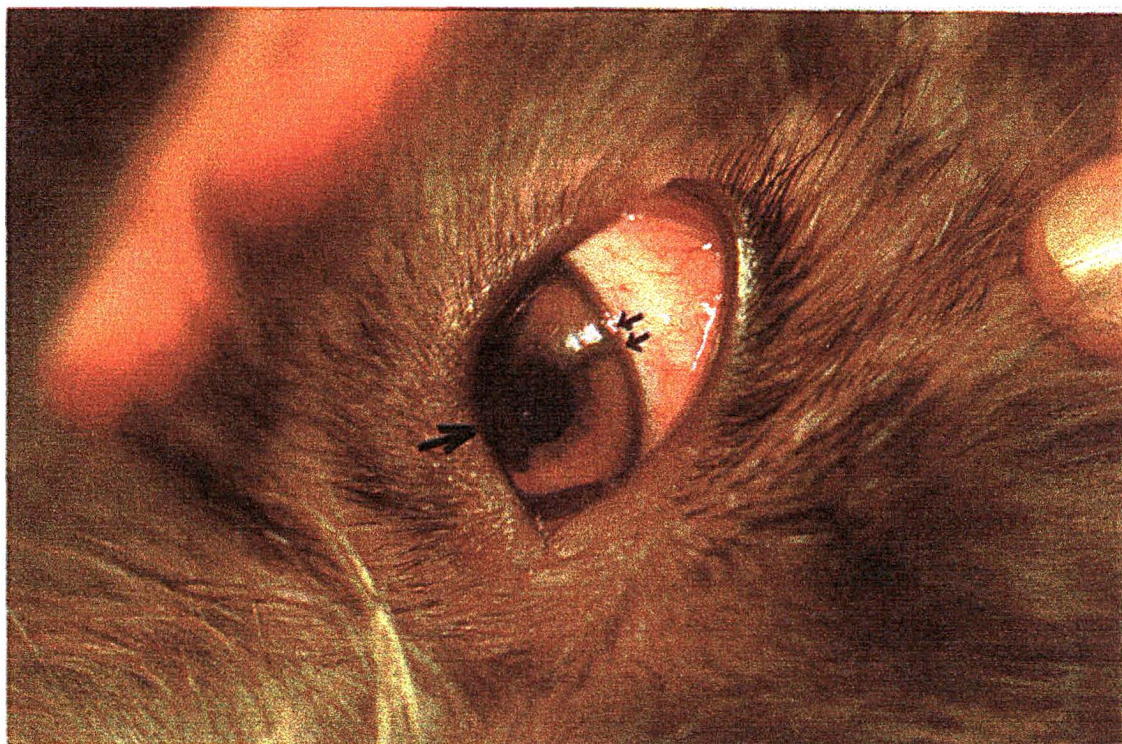


Figura 3. Câo, olho direito, aspecto após injeção intracameral de solução supersaturada de grafite. Notar o importante depósito no aspecto ventral da câmara anterior (posição entre 5h e 9h), bem como o "trajeto" da solução sobre a face anterior do bordo dorsal da íris (posição de 12h).

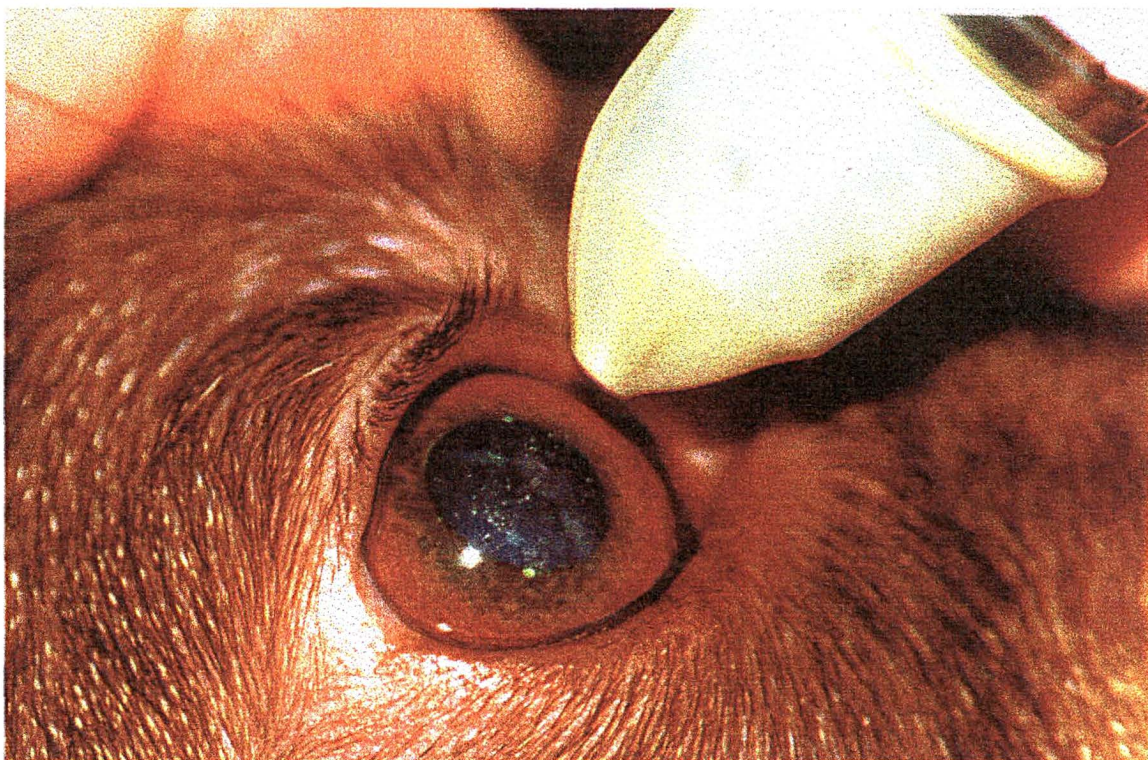


Figura 4. Aspecto da tonometria por aplanação.

Após um período de 48 horas, todos os animais estavam com a pressão intra-ocular acima de 35 mmHg e alguns deles já manifestavam sinais característicos de glaucoma como dor ocular importante, edema de córnea e vasos episclerais engurgitados (figura 5). Este modelo experimental de glaucoma permite a visualização, em corte histológico, do ângulo irido-corneano obliterado (figura 6). Visto que a pressão intra-ocular manteve-se constante durante as 24 horas que se seguiram, os animais foram submetidos à cirurgia filtrante.

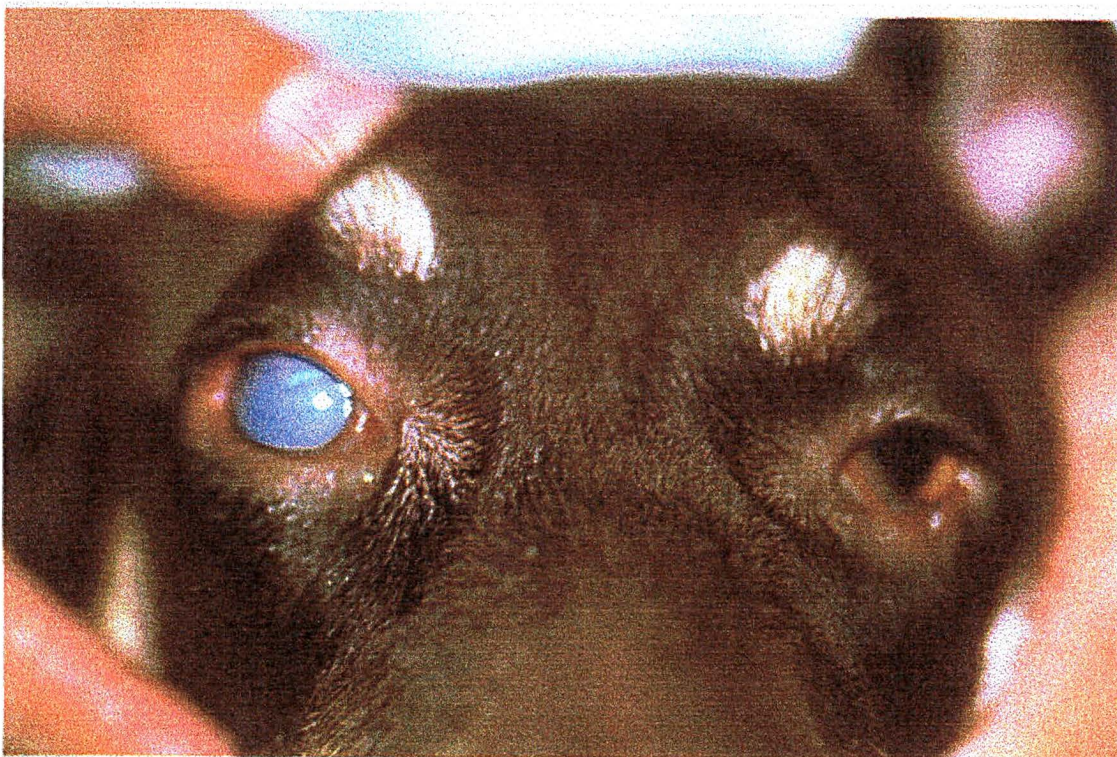


Figura 5. Cão, olho direito, aspecto após 48 horas da injeção intracamerar de solução supersaturada de grafite. Notar o importante edema de toda a córnea e buphalmia.

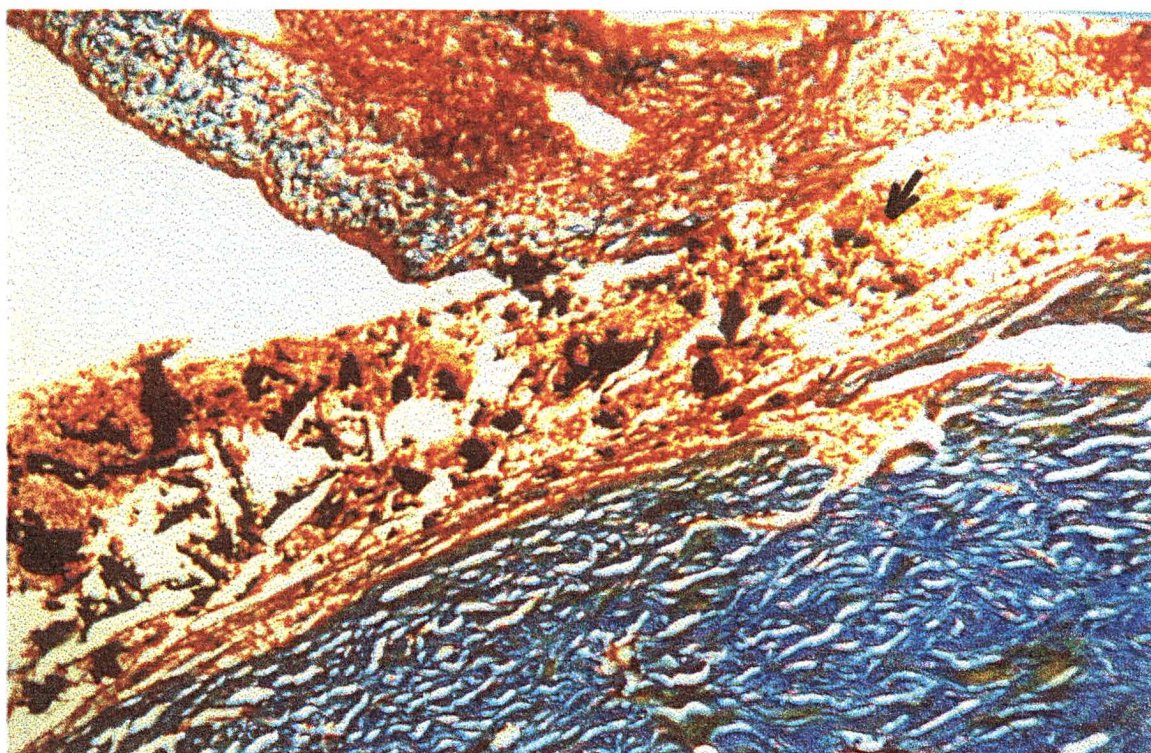


Figura 6. Fotomicrografia de corte histológico do ângulo irido-corneano, sob aumento de 150X, corado por tricrômico de Masson. Notar a impregnação da fenda ciliar pelas partículas de grafite.

3.4) Cirurgias filtrantes e tratamento antifibrótico

Com relação à escolha da técnica cirúrgica, foram selecionadas duas técnicas (incisão cauterizada e trefinação escleral) que foram amplamente testadas em casos clínicos no período pré-experimental. A técnica de incisão cauterizada demonstrou estar mais relacionada à ocorrência de fibrose no sítio operatório e, conseqüentemente, obliteração do orifício de drenagem e recorrência dos sinais clínicos. Por esse motivo, optou-se por padronizar a técnica cirúrgica e todos os cães foram submetidos a trefinação escleral associada a iridectomia periférica (figuras 7, 8 e 9).

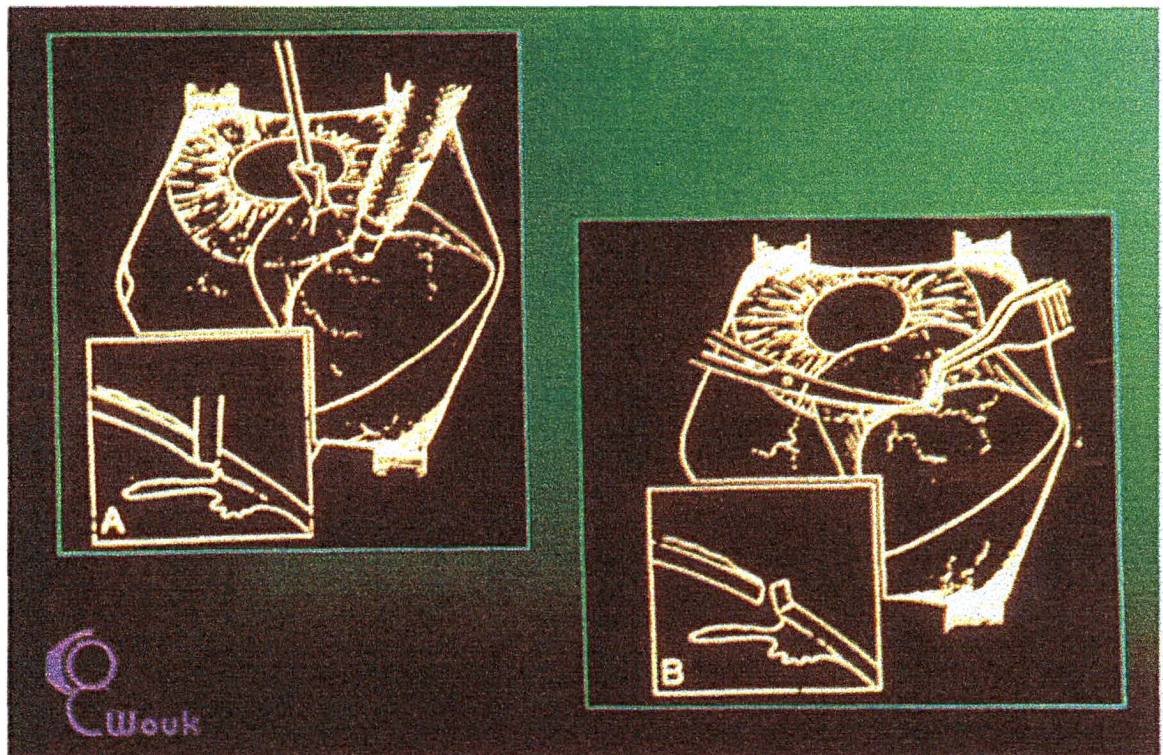


Figura 7. Representação da técnica cirúrgica utilizada no experimento. (A) Trefinação escleral, em posição de 12h, após confecção do retalho conjuntival de base límbica. Notar no detalhe a profundidade do trépano até o limite do corpo ciliar; (B) Iridectomia periférica após ressecção do retalho escleral.

A medicação pré-anestésica utilizada foi o sulfato de atropina na dose de 0,04 mg/kg, administrado por via subcutânea, quinze minutos antes da indução

anestésica e para a anestesia utilizou-se a cloridrato de quetamina⁷ como agente dissociativo na dose de 12 mg/kg associada a cloridrato de xilazina⁸ na dose de 1 mg/kg, ambas administradas por via intramuscular. Com a finalidade de evitar a ocorrência de efeitos indesejáveis da quetamina e para prolongar o tempo anestésico utilizou-se ainda um benzodiazepínico⁹ por via intravenosa em associação aos demais fármacos.

Após a anestesia, preparou-se o campo operatório para intervenção cirúrgica asséptica. O olho direito de cada animal foi submetido a trefinação escleral associada a iridectomia periférica. Baseada na técnica descrita por GELATT (1991), criou-se um flap conjuntival de base límbica de cerca de 5 X 6 mm e através do deslocamento rostral desta porção de conjuntiva bulbar expôs-se a região límbica. Utilizando-se uma trefina (punch para biópsia) de 4 mm de diâmetro foi construído um orifício através da esclera, em sua junção com a córnea na posição de 12 horas. O retalho de esclera foi removido e a base da íris, que pôde ser visualizada através do orifício criado, foi pinçada e incisada. A fístula foi recoberta com o tecido conjuntival que havia sido rebatido, através de sutura contínua simples com fio absorvível Categute simples¹⁰ de fino calibre (6-0). Com estes procedimentos fica construída a fístula por onde será drenado o humor aquoso, promovendo a diminuição da pressão intra-ocular. O deslocamento desta porção de conjuntiva bulbar que está posicionada sobre a fístula, causado pela passagem do humor aquoso, promove o que se denomina “bolha de filtração”.

⁷ Vetaset®, Fort Dodge

⁸ Virbaxyl®, Virbac

⁹ Valium®, Roche

¹⁰ Ethicon®, Johnson & Johnson

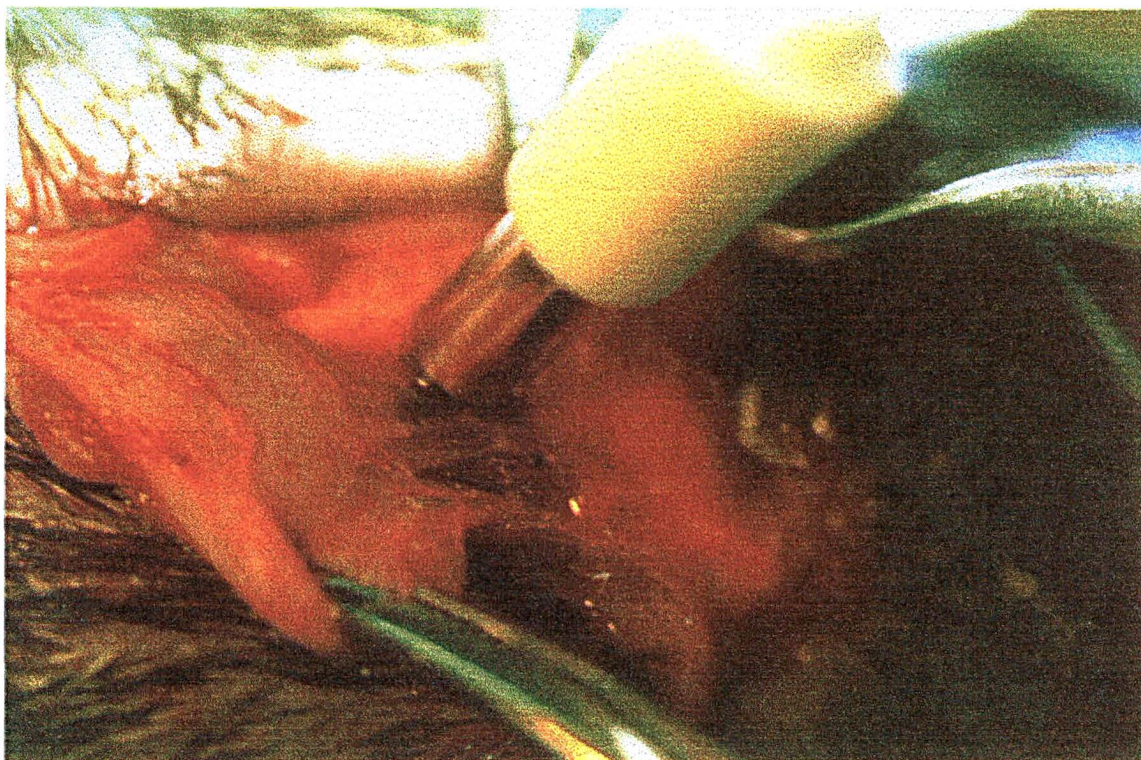


Figura 8. Trefinação escleral em posição de 12h, sobre esclera "nua". Notar a angulação do trépano em 45° em relação à superfície escleral.

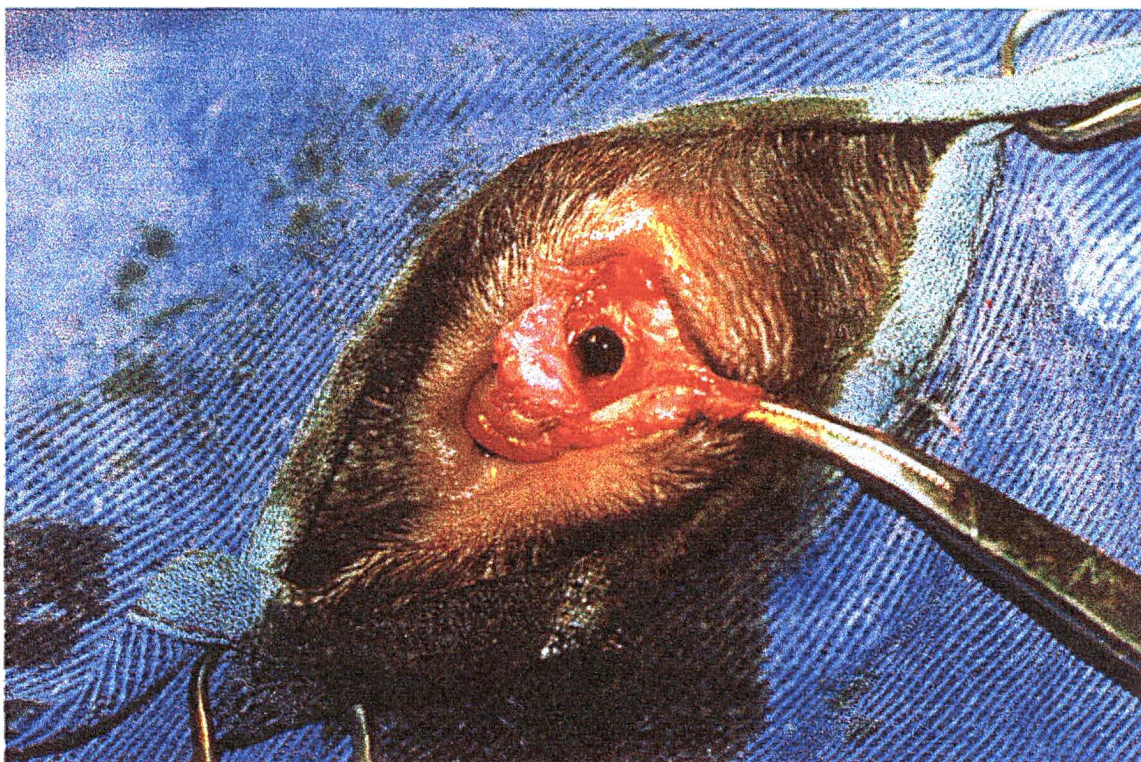


Figura 9. Após remoção do retalho escleral, no centro do defeito percebe-se o tecido iriano protruído.

Durante os primeiros sete dias de pós-operatório todos os animais tiveram seus olhos operados tratados com pomada oftálmica de Ciprofloxacina¹¹ para prevenir a ocorrência de infecção no sítio operatório.

Após a realização das cirurgias, os animais foram separados em dois grupos. O primeiro grupo, denominado grupo controle, foi constituído por seis animais e estes foram submetidos à instilação de uma gota de solução de cloreto de sódio na concentração de 0,9%, no olho direito, três vezes ao dia, durante 62 dias. O segundo grupo, denominado grupo tratado, foi constituído por oito animais e nestes, instilou-se uma gota do colírio de ácido salicílico a 0,3%, na mesma frequência, durante o mesmo período, também no olho direito.

Os animais foram avaliados diariamente através de exame físico, oftalmoscopia direta e avaliação da patência da bolha de filtração. Este último parâmetro foi graduado com a finalidade de quantificar, mesmo que indiretamente, a ocorrência de fibrose no sítio operatório e avaliar a eficácia do ácido salicílico como agente queratolítico. A graduação se deu da seguinte forma: zero para ausência de “bolha” de filtração, + para pequena filtração, ++ para filtração moderada e +++ para filtração adequada.

Para a avaliação dos resultados recorreu-se à análise descritiva dos dados através de tabelas, quadros e gráficos. Para a comprovação do objetivo levantado neste trabalho foi utilizado o teste paramétrico “t de Student” (através do *software* “*Primer of Biostatistics*”) para amostras independentes. O nível de significância (probabilidade de significância) mínimo adotado foi de 5% (0,05).

¹¹ Biamotil®, Frumtost

4) RESULTADOS

4.1) Descrição dos parâmetros avaliados

Os animais dos grupos controle e tratado manifestaram uma série de alterações oculares durante o período de observação. Estas alterações foram associadas tanto ao próprio quadro clínico do glaucoma, quanto à intervenção cirúrgica. Os sinais mais evidentes foram dor, fotofobia, opacidade corneana e hiperemia conjuntival.

As manifestações de dor podiam ser observadas principalmente à palpação dos globos oculares no momento da determinação da patência da bolha de filtração. Os cães reagiam com gemidos e procuravam afastar a cabeça evitando o toque, porém nenhum cão chegou a demonstrar agressividade. Estas manifestações se restringiram aos primeiros sete dias de pós-operatório em quase todos os cães, exceto um dos animais tratados que demonstrou sinais óbvios de desconforto até o vigésimo quarto dia.

A fotofobia foi sinal clínico evidente em todos os cães e se estendeu por um período máximo de vinte dias pós-cirurgia (média de 10 dias), sendo que os cães procuravam cerrar as pálpebras e evitar a incidência de luz nos olhos operados.

As conjuntivas dos olhos que sofreram intervenção cirúrgica permaneceram hiperêmicas durante cerca de 15 dias, quadro que foi acompanhado de secreção de aspecto mucosa em quantidade moderada.

A opacidade corneana foi o sinal que mais variou entre os animais, sendo que alguns deles já apresentavam córnea clara no vigésimo dia pós-cirurgia e outros permaneceram com opacidade até o último dia do experimento.

A patência da bolha de filtração foi o parâmetro mais importante por estar intimamente correlacionado com a eficácia do procedimento filtrante associada ao uso do agente antifibrótico e por isso foi quantificado. O fluxo do humor aquoso só ocorre se a fístula estiver permitindo a sua passagem da câmara anterior para o espaço subconjuntival e isto depende dos processos cicatriciais que ocorrem no sítio operatório.

As tabelas 1 e 2 relacionam os graus de filtração nos cães controle e tratados com o período pós-operatório.

Tabela 1: Grau de filtração observado nos cães submetidos a intervenção cirúrgica filtrante e tratados com solução de cloreto de sódio 0,9% no período pós-operatório.

CÃES	BOLHA DE FILTRAÇÃO (intervalo / dias)			
	+++	++	+	0
1	1-9	10-20	21-26	27
2	1-12	13-22	23-30	31
3	1-11	12-22	23-32	33
4	1-11	12-24	25-31	32
5	1-14	15-22	23-27	28
6	1-10	11-21	22-33	34

Tabela 2: Grau de filtração observado nos cães submetidos a intervenção cirúrgica filtrante e tratados com colírio de ácido salicílico 0,3% no período pós-operatório.

CÃES	BOLHA DE FILTRAÇÃO (intervalo / dias)			
	+++	++	+	0
1	1-40	41-62		
2	1-62			
3	1-54	55-59	60-62	
4	1-62			
5	1-62			
6	1-62			
7	1-62			
8	1-24	25-30	31-55	56-62

Durante todo o período de observação, os animais permaneceram com apetite normal, comportamento normal e não manifestaram sinais de doenças intercorrentes.

4.2) Análise estatística

Tabela 3 - Grau de filtração observado nos cães submetidos a intervenção cirúrgica filtrante e tratados com solução de cloreto de sódio 0,9% no pós operatório - número de dias

CÃES	+++		++		+		0		TOTAL
	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	
1	09	33,3	11	40,8	06	22,2	01	3,7	27
2	12	38,7	10	32,3	08	25,8	01	3,2	31
3	11	33,3	11	33,3	10	30,3	01	3,1	33
4	11	34,4	13	40,6	07	21,9	01	3,1	32
5	14	50,0	08	28,6	05	17,8	01	3,6	28
6	10	29,4	11	32,4	12	35,3	01	2,9	34

Tabela 4 - Grau de filtração observado nos cães submetidos a intervenção cirúrgica filtrante e tratados com colírio de ácido salicílico 0,3% no pós operatório - número de dias

CÃES	+++		++		+		0		TOTAL
	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	
1	40	64,5	22	35,5	-	-	-	-	62
2	62	100,0	-	-	-	-	-	-	62
3	54	87,1	05	8,1	03	4,8	-	-	62
4	62	100,0	-	-	-	-	-	-	62
5	62	100,0	-	-	-	-	-	-	62
6	62	100,0	-	-	-	-	-	-	62
7	62	100,0	-	-	-	-	-	-	62
8	24	38,7	08	9,7	25	40,3	07	11,3	62

Tabela 5- Estatística descritiva do grau de filtração, em relação ao número de dias e ao percentual, nos grupos em estudo

SOLUÇÃO DE CLORETO DE SÓDIO 0,9%							
DADOS	Total dias	Nº animais	Média	Desvio Padrão	Mínimo	Máximo	Mediana
Número de Dias							
• +++	67	08	11,2	1,7	9,0	14,0	-
• ++	64	06	10,7	1,6	8,0	13,0	-
• +	48	08	8,0	⁽¹⁾ 2,6	5,0	12,0	7,5
• 0	6	06	1,0	0,0	1,0	1,0	-
Percentual							
• +++	219	06	36,5	7,2	29,4	50,0	-
• ++	208	06	34,7	4,9	28,6	40,8	-
• +	153,3	06	25,6	6,4	17,8	35,3	-
• 0	19,6	06	3,3	0,3	2,9	3,7	-
COLÍRIO DE ÁCIDO SALICÍLICO 0,3%							
DADOS	Total dias	Nº animais	Média	Desvio Padrão	Mínimo	Máximo	Mediana
Número de Dias							
• +++	428	08	53,5	14,2	24,0	62,0	-
• ++	33	03	11,0	⁽¹⁾ 9,5	5,0	22,0	6,0
• +	28	02	14,0	⁽¹⁾ 15,6	3,0	25,0	14,0
• 0	07	01	7,0	-	-	-	-
Percentual							
• +++	690,3	08	88,3	22,9	38,7	100,0	-
• ++	53,3	03	17,8	⁽¹⁾ 15,4	8,1	35,5	9,7
• +	45,1	02	22,8	⁽¹⁾ 25,1	4,8	40,3	22,6
• 0	11,3	01	11,3	-	-	-	-
(1) Desvio padrão muito elevado, recomenda-se utilizar a mediana.							
Número de Dias → $t_{calc} = -8,221$; $p < 0,0001$ e Percentual → $t_{calc} = -4,403$; $p < 0,0001$ (Grau de Filtração +++).							

Observa-se na comparação entre os grupos, que o grupo de cães que utilizou o Colírio de Ácido Salicílico 0,3%, apresentou maior número de dias de grau de filtração +++ ($11,1 \pm 1,7$ x $53,5 \pm 14,2$) ($p < 0,0001$) (Gráfico 1).

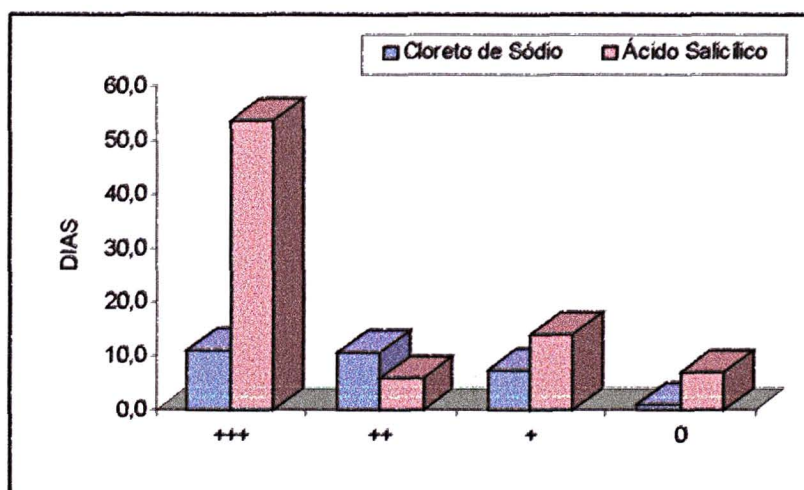


Figura 10 - Número médio de dias em relação ao grau de filtração nos grupos em estudo

Também foi observado maior percentual do grau de filtração +++ no grupo tratado com o Ácido Salicílico ($36,5 \pm 7,2$ x $86,3 \pm 22,9$) ($p < 0,0001$) (Gráfico 2).

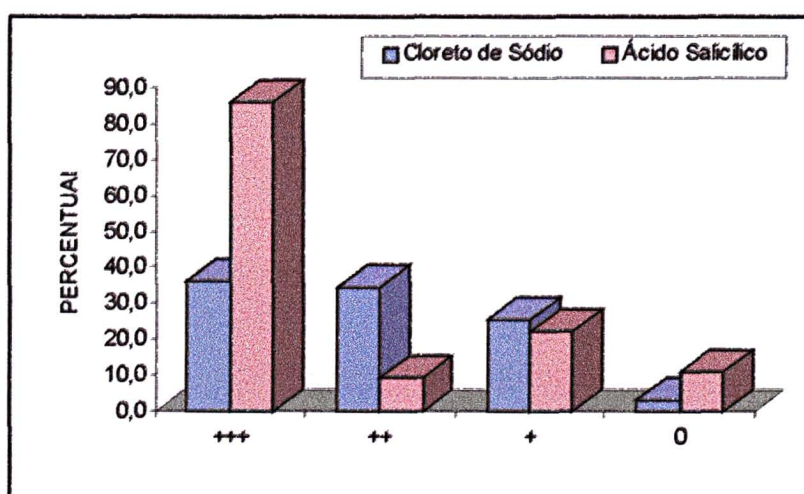


Figura 11 - Percentual do grau de filtração nos grupos em estudo

6) DISCUSSÃO

O glaucoma continua sendo uma doença que desafia os clínicos e cirurgiões a buscar novas formas de diagnóstico e tratamento, pois como afirmado por HELPER (1989) trata-se de uma afecção emergencial que exige medidas de urgência para se evitar a perda da capacidade visual. O clínico deve sempre considerar que esta doença, conforme afirmou ALLINGHAM (1994) pode ser de difícil detecção durante longos períodos, dificultando seu tratamento precoce.

Em olhos normais, a taxa de formação do humor aquoso se iguala à sua taxa de drenagem, mantendo a pressão intra-ocular em um nível relativamente constante (GELATT, 1991). Porém, encontramos tanto nos animais quanto na espécie humana vários fatores que podem ameaçar este equilíbrio e elevar a pressão intra-ocular caracterizando assim o glaucoma. SPENCER (1996) ressaltou que a elevação da pressão intra-ocular resulta de um aumento na resistência ao fluxo do humor aquoso. Portanto o caminho para o correto tratamento do glaucoma consiste na melhora deste fluxo no olho afetado.

Sendo o ângulo iridocorneano designado especificamente para a remoção do humor aquoso produzido (SAMUELSON, 1996), é correto afirmar que grande parte dos casos de glaucoma está relacionada a desordens neste sistema de drenagem. Isto se torna ainda mais evidente na medicina veterinária, pois se sabe que quase todos os casos de glaucoma primário em cães estão associados a ângulos bilateralmente fechados, como confirmou MARTIN (1998).

As desordens associadas ao ângulo iridocorneano podem ser de origem neoplásica, inflamatória ou associadas a problemas com o cristalino (SLATTER, 1990; CHAUDIEU, 1992), sendo de máxima importância para o tratamento a avaliação tanto da etiologia do glaucoma como das consequências impostas ao olho afetado.

CLERC (1991) e ROBERTS (1994) explicam que existem várias técnicas cirúrgicas para o tratamento do glaucoma, as quais se encontram divididas em procedimentos que visam à diminuição na síntese do humor aquoso e outros que aumentam sua drenagem, chamadas cirurgias filtrantes. Com base no que foi apresentado sobre a prevalência dos tipos de glaucoma na medicina veterinária, as

técnicas cirúrgicas que visam a aumentar a drenagem do humor aquoso parecem ser mais efetivas do que aquelas que objetivam diminuir sua formação. EKESTEN (1994) citou que estas últimas são mais indicadas em casos crônicos, onde a visão já foi perdida.

Em cães, as cirurgias filtrantes têm se mostrado efetivas em vários estudos anteriores (TINSLEY e BETTS, 1994; HÅKANSON, 1996; GARCIA-SANCHEZ et al, 1997), porém sua maior complicação consiste na obliteração do orifício de drenagem por uma cicatriz fibrótica (GIONFRIDDO, 1995). Com base neste fato e, seguindo a sugestão de vários autores (GODDARD, 1996; KHAW, 1996; LEE, 1996; SKUTA, 1996; WOUK et al, 1999), decidiu-se, no presente estudo, pela busca de um agente queratolítico e inibidor da cicatrização para ser utilizado no pós-operatório das cirurgias filtrantes, onde vários antimetabólicos já demonstraram resultados por vezes pobres ou nocivos (HYUNG et al, 1996; IGARASHI et al, 1996; SANDERS et al, 1996; ZIEL e JOHNSTONE, 1996).

Em estudos anteriores (WOUK et al, 1999), o ácido acetilsalicílico demonstrou bom potencial antifibrótico e baixo risco tóxico. Diante destes resultados animadores, decidiu-se obter uma formulação ocular desta substância para ser utilizada como inibidor tópico da cicatrização. Segundo KADAR (1991), os salicilatos administrados sistemicamente distribuem-se de modo desigual pelo organismo, verificando-se níveis pequenos destes compostos em alguns locais como cérebro, líquido cefalorraquidiano, músculo, intestino, cristalino, sêmen e humor aquoso, reafirmando a necessidade de obtenção de uma formulação de uso local. Já no início das pesquisas, observou-se que o ácido acetilsalicílico é extremamente instável em água, além de higroscópico, enquanto que o ácido salicílico, outra substância da classe dos salicilatos, possui baixa hidrólise em água e apresenta pH (4,5) semelhante ao do ácido acetilsalicílico (5,0 a 5,5). Adicionalmente, devido ao fato do ácido salicílico ser considerado um queratolítico e antifibrótico mais potente, optou-se pela escolha desta substância para a formulação do colírio. A concentração máxima obtida e estável foi a de 0,3 %.

O modelo experimental de glaucoma através da injeção de partículas de grafite na câmara anterior demonstrou mais uma vez ser efetivo. Este modelo produziu em todos os animais o colapso da fenda ciliar, mimetizando o glaucoma de

ângulo fechado. Nas últimas décadas muito já se pesquisou sobre modelos animais adequados a esta finalidade (LEE et al, 1987). Os mais recentemente desenvolvidos foram o de fotocoagulação a “laser” de argônio da trama trabecular e mediante injeção de microesferas de látex na câmara anterior de olhos de macacos (WEBER e ZELENAK, 1996), porém estas técnicas têm como inconveniente o alto custo.

Os cães nos quais se produziu glaucoma experimental demonstraram alguns sinais de dor e desconforto, fato já esperado, pois o modelo utilizado, conforme relatado por WOUK et al (1999), caracteriza-se por produzir, nas fases iniciais, um quadro de uveíte anterior asséptica, de fundo mecânico e antigênico. Este fato, aliado à resposta inflamatória gerada pela própria intervenção cirúrgica, foi a provável causa dos sinais manifestados no período pós-operatório, nos animais do experimento.

Com relação ao teste de toxicidade, o colírio de ácido salicílico 0,3% mostrou-se praticamente inerte às estruturas oculares, visto que em todos os animais testados ocorreram apenas episódios de blefarospasmo e fotofobia. Tais alterações podem ter sido provocadas pelas características físicas do colírio, como a alta viscosidade, ou ainda, associada à reação individual, notadamente em gatos. A acentuada viscosidade do colírio faz com que sua distribuição sobre o olho leve maior tempo e isto pode resultar em movimentos palpebrais mais freqüentes. Segundo STADES et al (1999), a estimulação da córnea é freqüentemente aumentada pelo mecanismo de piscar das pálpebras e estes estímulos podem levar à maior sensibilidade dolorosa das camadas superficiais da córnea e fotofobia. Os coelhos, animais comumente utilizados em testes na área de cosmetologia por apresentarem maior sensibilidade, não apresentaram qualquer alteração nos parâmetros, assim como os cães. Isto reforça a teoria de que as alterações observadas nos outros animais se devem a propriedades físicas do colírio associadas à reação dos indivíduos à aplicação.

A técnica cirúrgica de trefinação escleral associada a iridectomia periférica trouxe resultados satisfatórios, uma vez que permitiu a construção de uma fístula de drenagem de tamanho adequado para a manutenção da bolha de filtração. Além disso, esta técnica provou ser de fácil realização, exigindo mínimo material especializado e conhecimentos cirúrgicos gerais. Sendo assim, permite que

cirurgiões veterinários sem treinamento microcirúrgico possam oferecer conforto a animais glaucomatosos. KURAL et al (1995) citaram que os objetivos da terapia antiglaucomatosa são garantir o conforto do animal, recuperar e manter a visão, tendo o proprietário dois prognósticos independentes: um para a manutenção da visão e outro para a integridade do globo ocular.

Como reafirmado por LEE (1996), o sucesso da cirurgia filtrante para o glaucoma está totalmente vinculado à modulação da resposta cicatricial. No presente trabalho, o ácido salicílico demonstrou forte ação queratolítica e de inibição cicatricial, comprovada pela diferença significativa no período de manutenção de patência da bolha de filtração entre os grupos controle e tratados. Sendo o cão um modelo crítico de testes para cirurgias filtrantes do glaucoma (pela intensa fibroplasia que promove um fechamento rápido das fístulas cirúrgicas), os resultados são ainda mais evidentes.

SLATTER (1990) relatou que um decréscimo na pressão sangüínea resultará também em um decréscimo na pressão intra-ocular, em contrapartida, LINDEN e ALM (2000) confirmam que o ácido acetilsalicílico administrado por via oral não afeta significativamente a pressão intra-ocular em indivíduos glaucomatosos. Isto reforça o fato de que o efeito do ácido acetilsalicílico em estudo anterior (WOUK et al, 1999) e do ácido salicílico neste estudo foi como agente queratolítico e inibidor da cicatrização, permitindo a patência da bolha de filtração no período pós-operatório da cirurgia filtrante.

6) CONCLUSÕES

O trabalho desenvolvido reafirmou a importância do modelo experimental de glaucoma no estudo desta doença, permitindo que se desenvolvam novas soluções para as dificuldades encontradas até hoje no seu tratamento.

A técnica cirúrgica de trefinação escleral aqui empregada proporcionou um grau de filtração adequado por longo período, com mínimo trauma tecidual e demandou poucos cuidados pós-operatórios, sendo assim uma boa alternativa para o tratamento cirúrgico do glaucoma de ângulo fechado em cães.

O ácido salicílico a 0,3%, utilizado topicamente sob a forma de colírio, é eficaz e seguro como agente queratolítico e modulador cicatricial nas intervenções cirúrgicas filtrantes do glaucoma em cães, porque manteve a patência da bolha de filtração por longos períodos e porque controla a inflamação pós-operatória sem causar danos às estruturas oculares.

Os resultados obtidos no presente experimento são bastante animadores e oferecem base para uma série de estudos com o ácido salicílico no tratamento cirúrgico do glaucoma e outras condições inflamatórias do olho, tanto em medicina veterinária quanto na oftalmologia humana.

7) REFERÊNCIAS

- ALLINGHAM, R. R. **Overview**. In: ALBERT, D. M. & JAKOBIEC, F. A. Principles and practice of ophthalmology. Philadelphia : W. B. Saunders, 1994. v. 3, p 685-687.
- BROOKS, D. E.; GARCIA, G. A.; DREYER, E. B.; ZURAKOWSKI, D.; FRANCO-BOURLAND, R. Vitreous glutamate concentrations in dogs with glaucoma. **Am. J. Vet. Res.** v. 58, n. 8, p. 864-867, 1997.
- CHAUDIEU, G. Les races a risque de glaucoma. **Pratique médicale et chirurgicale de l'animal de compagnie**. v. 27, n. 4, p 601-610, 1992.
- CLERC, B. Le traitement du glaucoma du chien. **Le point veterinaire**, v. 23, n. 140, p 83-93, 1991.
- COOK, Cynthia S. & PEIFFER JR., Robert L. Íris e corpo ciliar. In: SLATTER, Douglas. **Manual de cirurgia de pequenos animais**. 1 ed. São Paulo : Manole, 1998. v. 2, p. 1462-1467.
- EKESTEN, Björn & NARFSTRÖM, Kristina. Age-related changes in intraocular pressure and iridocorneal angle in samoyeds. **Progress in veterinary & comparative ophthalmology**. v. 2, n. 1, p 37-40, 1992.
- EKESTEN, B. Surgical treatment of canine glaucomas. **Svensk veterinärtidning**. v. 46, n. 2, p 67-70, 1994.
- GARCIA-SANCHEZ, G. A.; BROOKS, D. E.; GELATT, K. N.; KUBILIS, P. S.; GIL, F.; WITHLEY, R. D. Evaluation of valved and non valved gonioimplants in 83 eyes of 65 dogs with glaucoma. **Anim. Eye. Res.** v. 17, n. 1-2, p. 9-16, 1998.
- GELATT, Kirk N. **Veterinary ophthalmology**. 2 ed. Philadelphia : Lea & Febiger, 1991. 765 p. 10. GUM, G. G.; GELATT, K. N.; GELATT, J. K. JONES, R. Effect of topically applied demecarium bromide and echothiophate iodide on intraocular pressure and pupil size in beagles with normotensive eyes and beagles with inherited glaucoma. **Am. J. Vet. Res.** v. 54, n. 2, p 287-293, 1993.
- GUM, G. G.; METZGER, K. L.; GELATT, R. L.; GILLEY, R. L.; GELATT, K. N. Tonographic effects of pilocarpine-epinephrine in dogs. **Journal of small animal practice**. v. 34, p 112-116, 1993.

- GIONFRIDDO, J. R. Recognizing and managing acute and chronic cases of glaucoma. Symposium on red eye in small animals. **Veterinary Medicine**. Lenexa, KS, p. 265-275, mar. 1995.
- GODDARD, D. Mechanisms of inflammatory fibrosis in glaucoma. **Investigative Ophthalmology & Visual Science**. Philadelphia, PA, v. 37, n. 3, s-423, fev. 15, 1996.
- HÅKANSON, Nils Wallin. Extraorbital diversion of aqueous in the treatment of glaucoma in the dog: a pilot study including two recipient sites. **Veterinary & comparative ophthalmology**. v. 6, n. 2, p 82-90, 1996.
- HELPER, Lloyd C. **Magrane's canine ophthalmology**. 4 ed. Philadelphia : Lea & Febiger, 1989. 297 p.
- HYUNG, S. M. ; CHOI, M. Y.; JEAN, W. C. Effects of postoperative mitomycin C eyedrop on trabeculectomy in refractory glaucoma patients. **Investigative Ophthalmology & Visual Science**. Philadelphia, PA, v. 37, n. 3, s-24, fev. 15, 1996.
- IGARASHI, S.; SIMMONS, R. B.; IGARASHI, H.; MONTENEGRO, M. H. KASAHARA, N.; YOSHIDA, A.; SIMMONS, R. J. Use of trans conjunctival mitomycin C for internal revision of glaucoma filtration surgery. **Investigative Ophthalmology & Visual Science**. Philadelphia, PA, v. 37, n. 3, s-423, fev. 15, 1996.
- KADAR, D. Analgésicos antiinflamatórios. In: KALANT, H.; ROSCHLAU, W. H. E. **Princípios de farmacologia médica**. 5 ed. Rio de Janeiro : Guanabara Koogan, 1991. p 264-273.
- KHAW, P. T. Animal models of wound healing: lessons from the laboratory to the clinic. **Investigative Ophthalmology & Visual Science**. Philadelphia, PA, v. 37, n. 3, s-422, fev.15, 1996.
- KURAL, Elinka; LINDLEY, Denise; KROHNE, Sheryl. Canine glaucoma part I. **The compendium continuing education**. v. 17, n. 8, p 1017-1026, 1995.
- KURAL, Elinka; LINDLEY, Denise; KROHNE, Sheryl. Canine glaucoma part II. **The compendium continuing education**. v. 17, n. 10, p 1253-1265, 1995.
- LEE, D. A. Animal models and cellular studies of wound healing. **Investigative Ophthalmology & Visual Science**. Philadelphia, PA, v. 37, n. 3, s-422, fev.15, 1996.
- LINDEN, C. & ALM A. Acetylsalicylic acid does not reduce the intraocular pressure variation in ocular hypertension or glaucoma. **Exp. Eye Res**. Mar, 2000.

MARTIN, Charles L. Glaucoma. In: SLATTER, Douglas. **Manual de cirurgia de pequenos animais**. 1 ed. São Paulo : Manole, 1998. v. 2, p. 1506-1521.

NASISSE, Mark P. et al. Neodymium: yttrium, aluminum, and garnet laser energy delivered transclerally to the ciliary body of dogs. **Am. J. Vet. Res.** v. 49, n. 11, p 1972-1978, 1988.

NASISSE, Mark P. et al. Treatment of glaucoma by use of transcleral neodymium: yttrium aluminum garnet laser cyclocoagulation in dogs. **JAVMA**. v. 197, n. 3, p 350-354, 1990.

NEUSCHÜLER, Riccardo. La cirugía puede ser la solución más fácil y mejor para la mayoría de los pacientes con glaucoma. **Ocular surgery news**. v. 1, n. 4, p 21, jul/ago, 1999.

RANG, H. P.; DALE, M. M.; RITTER, J. M. **Farmacologia**. 3 ed. Rio de Janeiro : Guanabara Koogan, 1997. 692 p.

ROBERTS, Steven M. Glaucoma in companion animals: current management and new trends. **California veterinarian**. v. 48, n. 1, p 9-16, 1994.

SAMUELSON, Don A. A reevaluation of the comparative anatomy of the eutherian iridocorneal angle and associated ciliary body musculature. **Veterinary & comparative ophthalmology**. v. 6, n. 3, p 153-171, 1996.

SANDERS, S. P.; CANTOR, L. B. ; DOBLER, A. A.; HOOP, J. S.; SPONSEL, W. E. Mitomycin C in complicated trabeculectomy: a prospective comparison of 0,2 to 0,4 mg/cc. **Investigative Ophtalmology & Visual Science**. Philadelphia, PA, v. 37, n. 3, s-25, fev.15, 1996.

SKUTA, G. L. Adjunctive mitomycin in glaucoma filtering surgery. **Investigative Ophtalmology & Visual Science**. Philadelphia, PA, v. 37, n. 3, s-422, fev.15, 1996.

SLATTER, Douglas. **Fundamentals of veterinary ophthalmology**. 2 ed. Philadelphia : W. B. Saunders, 1990. 630 p.

SPENCER, William H. Glaucoma. In: _____. **Ophthalmic pathology**. 4 ed. Philadelphia : W. B. Saunders, 1996. v. 1, p 438-512.

STADES et al. **Fundamentos de oftalmologia veterinária**. 1 ed. São Paulo : Manole, 1999. 204 p.

TASAKA, A. C. Antinflamatórios não-esteroidais. In: SPINOSA, H.S.; GÓRNIK, S.L.; BERNARDI, M. M. **Farmacologia aplicada à medicina veterinária**. Rio de Janeiro : Guanabara Koogan, 1996. p. 195-207.

TINSLEY, David M. & BETTS, Daniel M. Clinical experience with a glaucoma drainage device in dogs. **Veterinary & comparative ophthalmology**. v. 2, n. 2, pg 77-84, 1994.

WEBER, A. J.; ZELENK, D. Experimental glaucoma model in the primate eye induced by injection of latex microspheres into the anterior chamber. **Investigative Ophthalmology & Visual Science**. Philadelphia, PA, v. 37, n. 3, s-815, fev.15, 1996.

WOUK et al. Novo modelo experimental de glaucoma em cão para o estudo da cicatrização após cirurgia filtrante associada ao uso de agente antifibrótico. **Arch. Vet. Scienc**. Curitiba, Brazil, v.4, n.1, p. 103-109, 1999.

ZIEL, C. J. JOHNSTONE, M. A. Combined phacoemulsification and trabeculectomy with mitomycin and postoperative 5-fluoracil (5-FU). Eye Clinic of Wisconsin, Wausau, WI. **Investigative Ophthalmology & Visual Science**. Philadelphia, PA, v. 37, n. 3, fev.15, 1996.